

**UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
COORDENAÇÃO DO CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

JOÃO VITOR PIRES DE SOUZA

**Análise sobre a adoção do medicamento citrato de tofacitinibe pelo protocolo
clínico e diretrizes terapêuticas da artrite reumatoide**

JOÃO PESSOA-PB

2017

JOÃO VITOR PIRES DE SOUZA

**Análise sobre a adoção do medicamento citrato de tofacitinibe pelo protocolo
clínico e diretrizes terapêuticas da artrite reumatoide**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação do Curso de Graduação em Farmácia, do
Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal
da Paraíba, como parte dos requisitos para obtenção do
grau de **Bacharel em Farmácia**.

Orientadora

Prof.^a Dr.^a Rossana Maria Souto Maior Serrano

Co-orientadora

Prof.^a Dr.^a Bagnólia Araújo Costa

JOÃO PESSOA-PB

2017

S729a Souza, João Vitor Pires de.

Análise sobre a adoção do medicamento citrato de tofacitinibe pelo protocolo clínico e diretrizes terapêuticas da artrite reumatoide / João Vitor Pires de Souza. -- João Pessoa, 2017.

86f.: il. -

Orientadora: Rossana Maria Souto Maior Serrano

Coorientadora: Bagnólia Araújo Costa.

Monografia (Graduação) -- UFPB/CCS.

1. Protocolo. 2. Artrite. 3. Reumatoide. 4. Citrato. 5. Tofacitinibe.

BS/CCS/UFPB

CDU: 615.03(043.2)

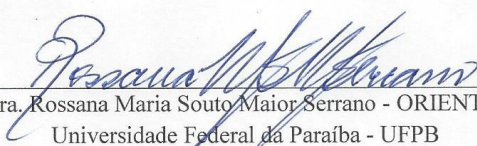
JOÃO VITOR PIRES DE SOUZA

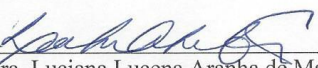
**Análise sobre a adoção do medicamento citrato de tofacitinibe pelo protocolo
clínico e diretrizes terapêuticas da artrite reumatoide**

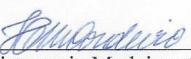
Trabalho de conclusão de curso de graduação apresentado ao Departamento de Ciências
Farmacêuticas da Universidade Federal da Paraíba como requisito para a obtenção do
título de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em: 24 de maio de 2017.

BANCA EXAMINADORA


Prof.^a Dra. Rossana Maria Souto Maior Serrano - ORIENTADORA
Universidade Federal da Paraíba - UFPB


Prof.^a Dra. Luciana Lucena Aranha de Macedo - EXAMINADORA
Universidade Federal da Paraíba - UFPB


Farm. Hirtamaria Medeiros Cordeiro - EXAMINADORA
Ministério da Saúde - PMJP

*A minha família por total apoio e
incentivo à realização deste sonho.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus que foi o onde encontrei uma base de apoio em formas de orações durante todo o curso.

Um agradecimento especial a minha orientadora, Prof.^a Dr.^a Rossana Maria Souto Maior Serrano que se dispôs a me orientar e esteve sempre à disposição, me ajudando e incentivando a conclusão deste trabalho. Quero também expressar meu reconhecimento por todo seu esforço para comigo, como também a minha admiração pelo seu trabalho e pela pessoa iluminada que a senhora é. Muito Obrigado por tudo!

Agradeço de coração a minha co-orientadora, Prof.^a Dr.^a Bagnólia Araújo Costa pela sua disponibilidade, seus ensinamentos, conselhos, dicas para trabalhos acadêmicos, pela sua amizade e por toda dedicação que teve em me ajudar e contribuir de forma positiva para a realização desse trabalho. Muito obrigado, tia Bag!

A todos os professores que fui aluno e aqueles que mesmo não sendo meus professores me ajudaram de forma direta ou indireta. Muito obrigado por sempre estarem dispostos a nos passar um pouco dos seus conhecimentos.

A todos os funcionários da UFPB, em especial aos da Coordenação do curso de Farmácia e aos do Departamento de Ciências Farmacêuticas, meu muito obrigado por tudo!

A “painha” que sempre esteve ao meu lado, me educando, me ensinando a ser sempre uma pessoa melhor, honesto; e que nunca me deixou faltar absolutamente nada enquanto estive fora de casa; fez com todo amor, carinho, honra, dedicação e prazer o seu trabalho de pai.

A “mainha” que com todo seu amor materno sempre esteve me incentivando, apoiando, me falando palavras de força, confiança e sempre educando; me dando

amor e carinho incondicional e me colocando em suas orações diárias. Que Nosso Senhor Jesus esteja sempre conosco!

As minhas irmãs, Andreia e Mayhara, que estiveram ao meu lado e vivenciaram boa parte da minha vida acadêmica, sempre me apoiando e incentivando a estudar mais e mais e a ser um bom profissional.

Aos grandes amigos (porque não dizer irmãos?), Evandro Matos, Mariana Targino, Mateus Oliveira, Ricardo Aurélio, Rossana Sabino e Talita Oliveira, que estiveram comigo em todos os momentos da graduação, cada alegria ou cada desmotivação era motivo de estarmos juntos. Grupo “Simbora”!

Aos demais amigos ainda não citados, mas que estão em meu pensamento e que cada um com sua peculiaridade contribuiu de forma significativa para a conclusão do curso, construção deste trabalho e da pessoa que sou hoje. Em especial a turma 2012.1 que me acolheu de braços abertos. Obrigado, Farmuido!

RESUMO

Artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, autoimune, sistêmica e de caráter progressivo. Suas manifestações clínicas são expressas nas articulações, e eventualmente se expressa de modo sistêmico. Tendo em vista a necessidade social, de saúde e econômica foi então aprovado na forma de anexo da Portaria Nº 996 de 30 de setembro de 2015 o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas – artrite reumatoide (PCDT - AR). Para atender a população que estava com a doença ativa no grau de moderada a grave e que tinha intolerância ou não respondiam ao tratamento já em andamento, foi então adotado pelo PCDT um novo medicamento, o citrato de tofacitinibe (CT). Este trabalho trata-se de um estudo exploratório, qualitativo, comparativo, que partiu de uma revisão bibliográfica sobre a artrite reumatoide e seu tratamento, e documental, que tomou por base as orientações técnicas do ministério da saúde e o próprio PCDT da AR. Sendo a AR considerada uma doença autoimune e multifatorial, o seu desenvolvimento sofre a influência de fatores hormonais, ambientais e imunológicos. Para um diagnóstico confirmatório da AR são necessários achados clínicos e exames complementares como de imagem, histopatológico e laboratorial. Como intervenção medicamentosa usa-se anti-inflamatórios não esteroidais, corticoides, drogas sintéticas e biológicas modificadoras do curso da doença (MMCD) e drogas imunossupressoras. O CT se destaca por ser o primeiro MMCD com sua administração oral e seu principal efeito colateral é a alta infecção por herpes zoster (HZ), na maioria não são casos graves. A comodidade da administração via oral, dispensando uma pessoa qualificada para administração e uma câmara fria para armazenamento, ser administrado em monoterapia, ter alvo de ação intranuclear, são vantagens do CT. Como desvantagens tem o aumento das infecções por HZ e o alto custo financeiro. O PCDT da AR é de grande valia para todos quando está bem atualizado e utilizado como manda. A atualização desse protocolo deve ser constante, adotando medicamentos e condutas consideráveis e excluindo tanto condutas como medicamentos ultrapassados. Mesmo com o alto valor do CT no mercado, o governo ainda consegue reduzir gastos com a sua adoção ao PCDT. O uso do CT é de fato uma evolução positiva no tratamento da AR, mas necessita de monitoramento constante dos pacientes.

Palavras chaves: Protocolo. Artrite, Reumatoide, Citrato, Tofacitinibe

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is an inflammatory chronic disease, autoimmune, systemic and of progressive character. Its clinical manifestations are expressed at articulations, and eventually it can express itself by a systemic mode. Seeing the social necessity, health, and economic, was approved in the form of attachment of ordinance number 996 of September 30th, 2015, the Clinic Protocol and Therapeutic Guidelines – Rheumatoid Arthritis (CPTG - RA). To attend the population that was with the disease active between the moderate and serious level, and that had intolerance or not, they replied to the treatment already in progress. So, was adopted by CPTG a new medicine, the tofacitinib citrate (TC). This academic study is about an exploratory study, qualitative, comparative, that had begun after a bibliographic revision about rheumatoid arthritis, and its treatment, and documental that took as base the techniques orientations of the Health Ministry, and of the CPTG of RA. Been the RA considered a disease autoimmune and multifactorial, its development suffer the influence of hormones factors, environmental, and immunologic. To a confirmatory diagnostic of RA are necessities found clinical and complementary exams as image, histopathologic, and laboratory. As a medical intervention, uses non-steroidal anti-inflammatory, corticoids, synthetic and biological drugs that can change the course of the disease, and immunosuppressive drugs. The TC stands out because it is the first Medicine Modulator of Course Disease (MMCD) with its oral administration, and its main collateral effect is the high infection of herpes zoster, in the most of the case, they are not serious. The commodity of the oral administration, dispensing a qualified person to administer it, and a cold camera to store, to be administrated in monotherapy, to be target of intranuclear action, are advantages of TC. As disadvantage has the increase of herpes zoster (HZ) infection and the high financial cost. CPTG – RA has a big interest to everyone when it is updated, and used following the requirements. The update of this protocol should be constant, adopting considerable medicines and conducts, deleting obsolete medicines conducts. Even though with the high cost of the TC, the government can reduce costs with its adoption to CPTG. In fact, the use of the TC is a positive evolution at the treatment to AR, but it is necessary a constant monitoring of the patients.

Keywords: Protocol, Arthritis, Rheumatoid, Citrate, Tofacitinib

LISTA DE IMAGENS

Figura 1 – Esquema de desenvolvimento da artrite reumatoide	21
Figura 2 – Ciclo-oxigenases e suas funções	27
Figura 3 – Mecanismo de ação dos glicocorticoides	28
Figura 4 – Mecanismo de ação do metotrexato	29
Figura 5 – Mecanismo de ação da Ciclosporina.....	30
Figura 6 – Via de sinalização utilizada no mecanismo de ação do Citrato de Tofacitinibe	32

LISTA DE ABREVIATURAS

ACR – Colégio Americano de Reumatologia.

ACR/EULAR – Colégio americano de reumatologia/Liga europeia contra o reumatismo.

AICAR – 5-aminoimidazol-4-carboxamida ribonucleotídeo.

AINES – Anti-inflamatórios não esteroidais.

Anti-CCP – Antipeptídeo cíclico citrulinado.

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária.

APC – Células apresentadores de antígenos.

AR – Artrite reumatoide.

ARJ – Artrite reumatoide juvenil.

CCP – Peptídeo citrulinado.

CONITEC – Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias.

COX – Ciclo-oxigenase.

CT – Citrato de Tofacitinibe.

DAI – Doença autoimune.

FR – Fator reumatoide.

HDL – Lipoproteína de alta densidade.

HZ – Herpes zoster.

IFT – Interfalangianas.

IL – Interleucina.

LDL – Lipoproteína de baixa densidade.

JAK – Janus kinase.

MCF – Metacarpofalangianas.

MMCD – Medicamento modificador do curso da doença.

MTF – Metatarsofalangianas.

MTX – Metotrexato.

P – Fosfato.

PCDT – Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica.

PG – Prostaglandina.

SH₂ – Ácido sulfídrico.

SUS – Sistema Único de Saúde.

Th – Linfócitos T auxiliares.

TGF-β – Fator de crescimento transformador beta.

TNF – Fator de necrose tumoral.

Treg – Linfócitos T reguladores.

SUMÁRIO

RESUMO.....	viii
ABSTRACT	ix
LISTA DE IMAGENS.....	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
1. INTRODUÇÃO.....	14
2. OBJETIVO	17
2.1. OBJETIVO GERAL	17
2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	17
3. METODOLOGIA	18
4. REVISÃO BIBLIOGRAFICA	19
4.1. Fisiopatologia	19
4.2. Diagnóstico	21
4.3. Tratamento.....	24
4.4. Citrato de Tofacitinibe	31
5. PERTINENCIA TERAPEUTICA DO CITRATO DE TOFACITINIBE NO PROTOCOLO CLINICO E DIRETRIZ TERAPEUTICA DA ARTRITE REUMATOIDE 35	
5.1. Vantagens	35
5.2. Desvantagens	36
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	38
7. REFERENCIAS	39
ANEXO.....	42

1. INTRODUÇÃO

Artrite reumatoide (AR) é uma doença inflamatória crônica, autoimune, sistêmica e de caráter progressivo (MOTA et al, 2010). Suas manifestações clínicas são expressas nas articulações, como por exemplo, das mãos e pulsos, e eventualmente se expressa de modo sistêmico, como rigidez matinal e perda de peso (BRASIL, 2015).

A doença está presente na população mundial adulta em uma variação percentual de 0,5-1,0%, e na população nacional passou de 0,49% para 1,0% em algumas macrorregiões do país, afetando em sua totalidade quase 1,3 milhões de pessoas (Mota et al, 2011). Sua prevalência é de duas a três vezes maior em mulheres, e com idade acima dos 30 anos, embora tenha relatos em todas as idades (CABRAL et al, 2016) e em tabagistas (GOELDNER et al, 2011).

Dentre as manifestações clínicas características da doença, pode-se destacar poliartrite periférica, simétrica, que leva a deformidade e destruição das articulações em virtude de erosões ósseas e da cartilagem. Se outros órgãos forem acometidos pela doença, aumentam a morbidade e gravidade da doença em potencial, diminuindo a perspectiva de vida em 5 ou 10 anos e inativando de forma profissional cerca de 60% dos pacientes com 15 anos de doença (MOTA et al, 2010).

Sendo a AR uma doença de limitação pessoal, com impactos trabalhistas e sociais, é então necessário que os pacientes tenham acesso ao tratamento e acompanhamento dessa doença. Com isso o governo fazendo jus a Lei 8080, de 19 de setembro de 1990, onde no artigo 2º fala que a saúde é um direito de todos e dever do Estado e no artigo 6º está garantida a assistência terapêutica integral, inclusive farmacêutica que está incluída no campo de atuação do Sistema Único de Saúde (SUS) tem-se a garantia de um tratamento medicamentoso e acompanhamento seguro pelo SUS.

Para formalizar o atendimento pelo SUS, foram criados Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêutica (PCDT), que embasado no Decreto 7.508, de 2011 que em seu artigo 2º, parágrafo 8, explica os PCDT, como documento que estabelecem critérios para o diagnóstico da doença ou agravo à saúde do paciente, além do

tratamento preconizado, com os medicamentos e demais produtos apropriados, posologias recomendadas, mecanismos de controle clínico, acompanhamento e verificação dos resultados terapêuticos a serem seguidos pelos gestores do SUS.

Os PCDTs apresentam todas as recomendações para auxiliar o profissional da saúde e o paciente sobre as condutas de caráter preventivo, diagnóstico ou terapêutico dirigidas para tal situação clínica. Estas recomendações foram adotadas através de uma revisão sistemática da literatura existente, buscando uma articulação do que se tem disponível em nível de conhecimentos sobre determinada doença e padronizando uma forma segura e consciente a partir do parecer científico para resolução do problema de saúde em questão (BRASIL, 2016).

A implantação dos PCDTs se faz necessária para garantir que a melhor terapêutica existente e/ou disponível seja empregada, pois é encontrada uma ampla variedade de práticas clínicas executadas para uma mesma finalidade. Isso remete a altos custos e eventualmente ao insucesso terapêutico da doença, por isso o Brasil e muitos outros países estão investindo na elaboração de protocolos clínicos como forma de garantir o acesso por parte dos profissionais ao conhecimento mais moderno e mais eficaz nas condutas terapêuticas. Entretanto, mudança de hábitos nem sempre é bem aceita pelas pessoas, o médico que já atua com sua total liberdade para tratar doenças pode não querer aceitar o PCDT, mas cabe a ele querer se atualizar diante da literatura médica e aceitar a nova orientação que traz consigo maior segurança no exercício da prática do profissional (BRASIL, 2016).

Diante de tudo, sabe-se que com a utilização do PCDT o SUS, de maneira geral, teve uma melhora significativa, os médicos terão uma lista mais objetiva de quais medicamentos prescreverem, medidas a serem adotadas e a melhor forma de tratamento da doença; além disso, o hospital terá uma lista de medicamentos e material menor, tendo mais controle sobre seus gastos financeiros (BRASIL, 2016).

Tendo em vista a necessidade social, de saúde e econômica foi então aprovado na forma de anexo da Portaria Nº 710 de 27 de junho de 2013 o PCDT – Artrite Reumatoide. Esta mesma Portaria teve retificações nos dias 06 de março de 2014 e 10 de junho de 2014, e em 2015 foi necessária sua atualização, a qual foi aprovada na forma de anexo da Portaria Nº 996 de 30 de setembro de 2015.

Pela necessidade de um novo medicamento para atender a população que estava com a doença ativa no grau de moderada a grave e que tinha intolerância ou não respondiam ao tratamento já em andamento, foi então adotado pelo PCDT um novo medicamento, o citrato de tofacitinibe, ele é um medicamento modulador do curso da doença (MMCD) sintético, porém com semelhanças de MMCD biológicos (CHECHI; CASTRO; SANTOS, 2014).

Com isso, tem-se a precisão de um PCDT sempre atualizado e acessível para a incorporação de novas tecnologias e procedimentos para exclusão das mesmas consideradas ultrapassadas. Contudo este trabalho tem um enfoque voltado para o tratamento medicamentoso da AR ao qual os pacientes são submetidos. Foi feita uma análise de forma detalhada sobre a adoção do novo medicamento ao PCDT em questão e uma avaliação geral sobre esta atualização.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Analisar as vantagens e desvantagens do medicamento citrato de tofacitinibe diante de sua implantação ao protocolo clínico e diretriz terapêutica da artrite reumatoide, Portaria de nº 996, de 30 de setembro de 2015.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever a artrite reumatoide enquanto doença;
- Identificar formas de diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide;
- Descrever a farmacologia do citrato de tofacitinibe e seu uso no tratamento da artrite reumatoide preconizado pelo protocolo clínico e diretriz terapêutica da artrite reumatoide;
- Analisar a pertinência terapêutica de sua adoção por parte do PCDT;

3. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório, qualitativo, comparativo, que partiu de uma revisão bibliográfica sobre a artrite reumatoide e seu tratamento, e documental, que tomou por base as orientações técnicas do ministério da saúde e o próprio protocolo clínico da artrite reumatoide.

Segundo Robert E. Stake, 2011, para uma pesquisa qualitativa:

“...o próprio pesquisador é um instrumento ao observar ações e contextos e, com frequência, ao desempenhar intencionalmente uma função subjetiva no estudo, utilizando sua experiência pessoal em fazer interpretações. ”

Foi realizada uma análise sobre o protocolo clínico e diretriz terapêutica definida na Portaria nº 996, de 30 de setembro de 2015 e, um estudo que foi feito por meio de uma revisão de literatura sobre a temática em bases de dados e livros da área; com uma análise do protocolo a luz da literatura; obtendo uma sistematização em termos avaliativos com base em suas vantagens e desvantagens do uso do medicamento citrato de tofacitinibe por pacientes assistidos pelo PCDT da AR; e finalizando com uma abordagem analítica sobre o tema.

4. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

4.1. Fisiopatologia

Mesmo sabendo que a artrite reumatoide é uma doença autoimune, inflamatória, crônica, sistêmica e progressiva, pouco se sabe sobre ela (MOTA et al, 2010). Essa doença tem ocorrência em pessoas de todas as idades e gêneros, mas uma prevalência de duas a três vezes maior em mulheres e acima da terceira ou quinta década de vida (CABRAL et al, 2016) e em tabagistas (GOELDNER et al, 2011). Sua etiologia ainda é desconhecida pelo fato da especificidade das células B e T patogênicas ainda serem uma incógnita (ABBAS, 2012).

A AR sendo considerada uma doença autoimune (DAI) e também multifatorial, sabe-se que o seu desenvolvimento sofre a influência de fatores hormonais, ambientais e imunológicos, que são favorecidos sobre um indivíduo susceptível geneticamente. Já os fatores genéticos são os principais responsáveis pelo avanço da doença, chegando a ter cerca de 60% de contribuição. Eles estão relacionados à presença do anticorpo anti-peptídeo cíclico citrulinado (anti-CCP) no teste diagnóstico e à resposta do paciente ao tratamento. Existe relação entre a AR e com vários loci, mas os alelos HLA-DRB1 é a principal associação genética da doença e é remetida às formas mais graves, mas diversos estudos têm sido feitos para explicar essa relação entre a presença desses alelos e a doença, e até o momento não se tem nenhuma elucidação consensual (GOELDNER et al, 2011).

Segundo um modelo proposto por Abbas (2012) a respeito da patogênese da AR, fatores ambientais levam a citrulinização de proteínas intrínsecas, promovendo o surgimento de novos epítomos antigênicos. Em indivíduos geneticamente susceptíveis, a resistência a estes epítomos é falha, o que resulta em uma resposta de células T e anticorpos contra estas proteínas. Se as autoproteínas modificadas também estão presentes nas articulações, as células T e os anticorpos atacam as articulações liberando citocinas que atraem leucócitos até as articulações, ativando células sinoviais para a produção de collagenase e outras enzimas, favorecendo uma destruição progressiva do tecido cartilaginoso e ósseo.

Para os tabagistas, a AR vem em maior intensidade ou é mais favorecida porque a exposição ao tabaco tem uma resposta do sistema imunológico adaptativo aos peptídios citrulinado (CCP) que pode anteceder em anos os sintomas da AR (GOELDNER et al, 2011). Os pacientes com alelos HLA-DRB1 são os que o tabagismo provoca maior risco de aparecer AR e neste grupo foi mostrado que o tabagismo tem a possibilidade de modificar proteínas humanas intrínsecas e induzir a citrulinização e alteração dos antígenos existentes, com características autoimunes (PEREIRA, 2007).

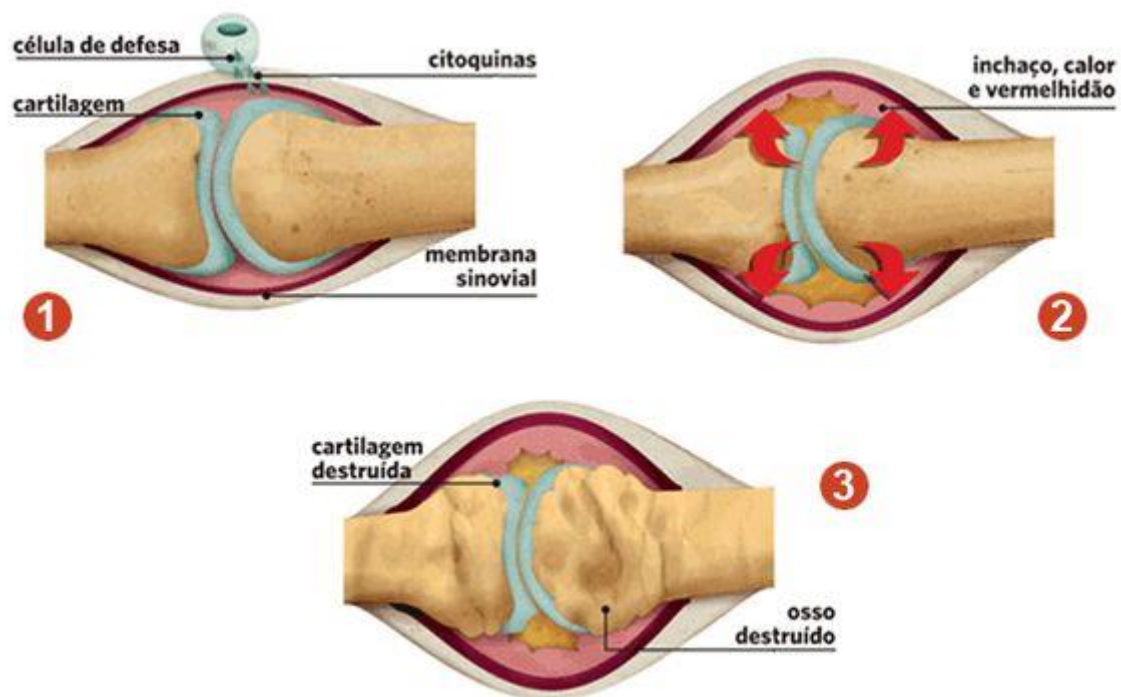
Nos processos imunológicos ocorre uma falha no sistema imune, onde há uma infiltração de células T, B, macrófagos e neutrófilos no conteúdo sinovial (CORNELIAN; MOREIRA; BARBOSA, 2014) e as células T têm uma grande significância na iniciação do processo inflamatório e também na cronificação da inflamação a partir da ativação de monócitos/macrófagos na produção de citocinas pró-inflamatórias (MORAIS et al., 2014). Os linfócitos T destacam-se entre as mais importantes células envolvidas na imunopatogênese da AR sendo capazes de ativar outras células do sistema a induzir o processo de lesão tecidual (MORAIS et al., 2014). Como exemplo de células T mediadoras da AR tem-se os linfócitos T auxiliares (Th) com suas subpopulações Th1 e Th17, pois elas produzem citocinas pró-inflamatórias (MORAIS et al, 2014). Os neutrófilos são as principais células causadoras dos danos articulares, pois afetam diretamente o tecido ósseo e cartilaginoso e tem ação tanto na fase inicial como tardia da doença (CORNELIAN; MOREIRA; BARBOSA, 2014).

No fluido sinovial existem também os linfócitos Treg, dos quais se destacam os CD4+CD25+, pois essas células contam com uma atividade imunorreguladora graças ao seu potencial de produção de citocinas imunossupressoras como IL-10 e TGF- β . Estas citocinas por sua vez conseguem controlar a atividade das células T efetoras e apresentadores de antígenos (APCs). Porém os linfócitos Treg não têm como desempenhar sua atividade na íntegra, pois a diferenciação e indução das células Th17 é feita por meio das IL-23, IL-1 e IL-6, onde a IL-6 anula a supressão de células Treg CD4+CD25+ com isso não se tem uma melhora efetiva da doença por parte do sistema imunológico (NUNES; MESQUITA, 2015).

Com toda a ação das citocinas e das células nas regiões onde a inflamação está instalada, o inchaço é de tamanho considerado, danificando assim o tecido

cartilaginosa e promovendo também o aparecimento de novos vasos sanguíneos e mais células (Figura 1). Assim, todo o processo de erosão óssea é favorecido, uma vez que as citocinas presentes, como TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-17, causam a diferenciação e ativação dos osteoclastos, que por sua vez destroem o tecido ósseo. Consequentemente os condrócitos são levados a apoptose e a cartilagem não mais se regenera (NUNES; MESQUITA, 2015).

Figura 1 – Esquema de desenvolvimento da artrite reumatoide



Fonte: <<http://dicionariosaude.com/artrite-reumatoide/>> Acesso em: 13 mai. 17.

Figura 1: 1º Células de defesa agindo sobre as citocinas na cartilagem; 2º Resultado da ação das células de defesa, causando inchaço, calor e vermelhidão; 3º Destruição da cartilagem e do osso por meio da ação das células de defesa.

4.2. Diagnóstico

Para se ter um diagnóstico confirmatório da AR são necessários achados clínicos e exames complementares como de imagem, histopatológico e laboratorial, pois nenhum exame isoladamente define o diagnóstico (PCDT, 2015).

Com a falta do tratamento correto a doença progride, acarretando em diversas deformidades por conta da ruptura dos tendões e das erosões articulares. Como exemplo dessas deformidades tem-se o desvio das ulnas dos dedos ou “dedos em ventania”, deformidade do “pescoço de cisne”, pés planos (arco longitudinal achatado), entre outros (PCDT, 2015).

O tempo da AR, a presença de autoanticorpos, a elevação de provas inflamatórias e as alterações compatíveis em exames de imagem, como os critérios de confirmação ACR 1987 e ACR/EULA 2010, diagnosticam o paciente com AR (PCDT, 2015).

Para de fato confirmar o diagnóstico de AR o paciente deve ter algumas características que são usadas como critérios de diagnóstico e inclusão do PCDT. Esses critérios são divididos em duas classificações que foram criados por duas entidades, uma pelo Colégio Americano de Reumatologia (ACR) em 1987 e outra que é mais recentemente, em 2010, pelo Colégio Americano de Reumatologia / Liga Europeia Contra Reumatismo (ACR/EULAR) (PCDT, 2015).

Ao todo são sete critérios são listados pela ACR:

1. Rigidez matinal: rigidez articular durando pelo menos uma hora.
2. Artrite de três ou mais áreas: pelo menos três áreas articulares com edema de partes moles ou derrame articular, observado pelo médico.
3. Artrite de articulações das mãos (punho, interfalangeanas proximais e metacarpofalangeanas).
4. Artrite simétrica.
5. Nódulo reumatóide.
6. Fator reumatóide (FR) sérico.
7. Alterações radiográficas: erosões ou descalcificações localizadas em radiografias de mãos e punhos (PCDT, 2015).

Os critérios presentes nos itens de 1 a 4 obrigatoriamente devem estar presentes por pelo menos seis semanas no indivíduo. Para diagnosticar o paciente com AR ele precisa apresentar quatro dos sete critérios por obrigação. E pacientes que com mais de dois critérios presentes não descartam a possibilidade de ser um futuro paciente com AR (BERTOLO, et al., 2007).

Já os critérios listados pela ACR/EULAR são baseados em pontos, onde para ser diagnosticado com AR o indivíduo precisa apresentar 6 pontos de um total de 10. A pontuação é feita de acordo com os seguintes critérios:

1. Envolvimento articular, excluídas as articulações IFT distais de mãos e pés, primeiras MTF e primeiras carpometacárpicas (0-5)
 - 1 articulação grande (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 0
 - 2 a 10 articulações grandes (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 1
 - 1 a 3 articulações pequenas (articulações MCF, 1ª IFT, IFT proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos): 2
 - 4 a 10 articulações pequenas (articulações MCF, 1ª IFT, IFT proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos): 3
 - Mais de 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação e grandes articulações temporomandibulares, esternoclaviculares e acromioclaviculares): 5
 2. Sorologia (0-3)
 - FR e anti-CCP negativos: 0
 - FR ou anti-CCP positivos em baixos títulos (até 3 vezes o limite superior da normalidade): 2
 - FR ou anti-CCP positivos em altos títulos (3 vezes acima do limite superior da normalidade): 3
 3. Duração dos sintomas (0-1)
 - Menos de 6 semanas: 0
 - Igual ou superior a 6 semanas: 1
 4. Reagentes de fase aguda (0-1)
 - Proteína C reativa e velocidade de sedimentação globular normais: 0
 - Proteína C reativa ou velocidade de sedimentação globular alteradas: 1
- (PCDT, 2015)

Atualmente são utilizados os dois tipos de classificação para diagnóstico da AR, sendo o ACR 1987 considerado como tendo os critérios mais estudados e o

ACR/EULAR 2010 como os critérios mais sensíveis para casos iniciais (PCDT, 2015). É com base no ACR 1987 e no ACR/EULAR 2010 que o Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) inclui ou exclui pacientes para o tratamento da AR via Sistema Único de Saúde (SUS).

No caso da artrite reumatoide juvenil (ARJ), onde o paciente deve ser menor de 16 anos e estar com uma artrite de causa desconhecida, podendo ser de início sistêmico, início poliarticular e de início pauciarticular (4 locais de inflamação) (na ARJ de início poliarticular tem os subtipos fator reumatoide (FR) positivo e negativo) é utilizada a classificação ACR/EULAR 2010.

O FR e o antipeptídeo citrulinado cíclico (anti-CCP) são dois parâmetros de grande valia para o diagnóstico da AR. O FR tem uma sensibilidade de 60-80%, mas tem baixa especificidade, já que pode estar presente em outras doenças reumáticas, infecções e idosos. Já o anti-CCP é usado para uma possível dúvida em casos de FR (-), pois embora os dois tenham sensibilidade parecidas, a especificidade do anti-CCP é muito alta, como também o seu custo. Mesmo com os dois testes feitos, e dado negativo para AR em ambos, ainda não se pode descartar a hipótese de ser AR, principalmente em casos iniciais (BERTOLO, 2007).

A facilidade do diagnóstico da AR se dá quando suas manifestações clínicas são bem evidentes, com todos os achados típicos. Já para fases iniciais nem sempre é assim, uma vez que as alterações sorológicas e radiológicas características ainda não estão presentes nos exames (MOTA, et al, 2011).

4.3. Tratamento

O diagnóstico precoce, junto com o tratamento de início imediato são fatores básicos para o controle da AR e a prevenção da incapacidade funcional e lesão articular irreversível. O tratamento tem como principal objetivo a prevenir ou o controlar a lesão articular, evitar a perda de função e diminuir a dor, buscando melhorar a qualidade de vida do paciente (BERTOLO et al, 2007).

Visando uma economia para os cofres públicos e uma terapia eficaz, como também o uso racional de medicamentos, o controle do tratamento da AR é feito

regularmente, a cada 30 a 90 dias são feitas avaliações clínicas onde são observadas melhoras ou falhas no tratamento. Contudo, logo no início do tratamento já é preconizado ser iniciado com MMCD, o qual se usa o Metotrexato como droga padrão. A medida que for acontecendo as avaliações o médico faz ajustes necessários ao tratamento (PCDT, 2015).

Caso venha a ser identificado nas avaliações corriqueiras que o tratamento não consegue diminuir o nível da doença a atividade leve, o tratamento é considerado falho, em qual se enquadram dois tipos:

- a. Falha primária: o medicamento utilizado não consegue atingir o efeito terapêutico em nenhum momento durante o intervalo de 3 a 6 meses de acompanhamento;
- b. Falha secundária: no início se tem uma boa resposta ao tratamento, porém ocorre uma recidiva da doença, comprometendo sua atividade, elevando seu nível a moderado ou alto. Também é conhecida como resistência terapêutica adquirida, pois é associada ao surgimento de anticorpos contra a molécula dos MMCD biológicos, os quais possuem uma imunogenicidade superior aos MMCD sintéticos (PCDT, 2015).

O tratamento da AR é um trabalho em conjunto, o qual não está restrito ao paciente, ele envolve também a família e profissionais da saúde. É preciso que se tenha uma educação por parte do paciente e da sua família, que tenha um acompanhamento fisioterapêutico, apoio psicossocial, terapia ocupacional e abordagens cirúrgicas. Como intervenção medicamentosa tem o uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINES), corticoides, drogas modificadoras do curso da doença (MMCD) sintéticas e biológicas e drogas imunossupressoras (MOTA et al, 2012).

Para que o paciente tenha seu tratamento medicamentoso custeado pelo governo com base no PCDT é necessário que o medicamento esteja listado dentre os já preconizados pelo Ministério da Saúde. Para que este medicamento seja incluído é preciso que ele tenha passado por uma análise pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC), a qual irá julgar como importante os parâmetros de alguns aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e

a segurança, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes (CONITEC, 2015).

Foi após toda essa avaliação da CONITEC que então foi aprovada a inclusão de um novo medicamento no PCDT da AR em 2017, o citrato de tofacitinibe. Ele é classificado como um Medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) - sintéticos, porém substituirá os MMCD - biológicos, pois seu efeito é semelhante (DATASUS, 2016).

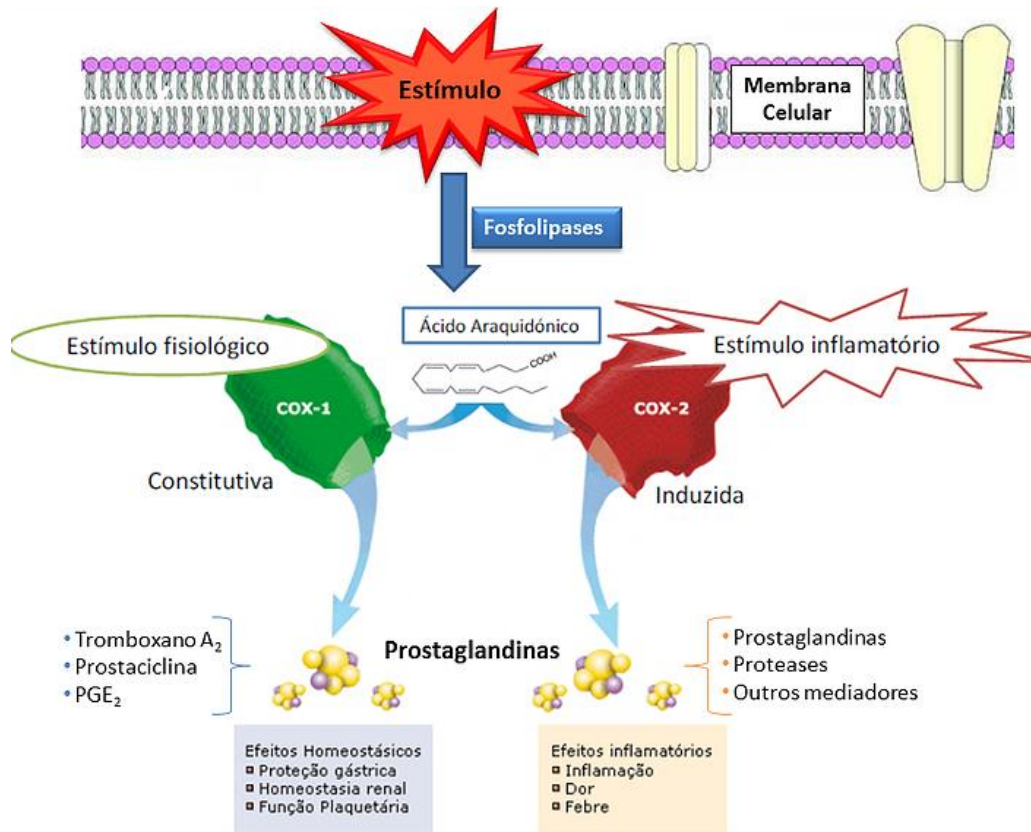
Para início, o paciente e toda sua família precisa estar ciente do seu quadro clínico, da sua possível evolução, sua terapêutica e seu prognóstico. É importante que tanto o paciente quanto a família saibam que informações avulsas, como da internet por exemplo, pode não ser condizente com o seu quadro. O paciente tem total direito de ser informado sobre as opções terapêuticas que estão disponíveis naquele momento para o seu tratamento, como também pode opinar pela escolha; e saber o porquê de cada etapa e como é feito o procedimento, principalmente no caso da fisioterapia (MOTA et al., 2012).

Para pacientes com um quadro clínico em estado avançado da doença, existe a possibilidade de um tratamento por via cirúrgica, em que é feito o procedimento de tenossinovectomia, que é o reparo do tendão e a colocação de prótese articular (CHECHI; CASTRO; SANTOS, 2014).

O tratamento medicamentoso inclui uma gama de medicamentos adotados pelo PCDT para que seja feita a escolha do mais adequado e mais seguro para o paciente, levando em consideração a eficácia do medicamento no tratamento e suas contraindicações. Estes medicamentos estão divididos em 5 classes e nas seguintes apresentações:

1. Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE): que tem como um principal mecanismo de ação a inibição da enzima ciclo-oxigenase (COX) nas suas duas isoformas (COX-1 e COX-2), fazendo com que ocorra uma diminuição da síntese de prostaglandinas (PG), deixando o processo inflamatório brando (Figura 2). Eles também agem como antagonistas dos receptores da PG, nos capilares eles reduzem a permeabilidade, fazendo com que o edema e o vermelhidão diminua, e ainda reduzem o quadro febril com a inibição da liberação de prostaglandinas E1 (MURI; SPOSITO; METSAVAHT, 2009).

Figura 2 – Ciclo-oxigenases e suas funções



Fonte: <<http://fenilbutazonacaval.wixsite.com/fenilbutazona/untitled-cgwu>> Acesso em: 13 mai. 17.

Figura 2: COX-1 ativada com estímulos fisiológicos e os efeitos das suas prostaglandinas; COX-2 ativada com estímulos inflamatórios e os efeitos das suas prostaglandinas.

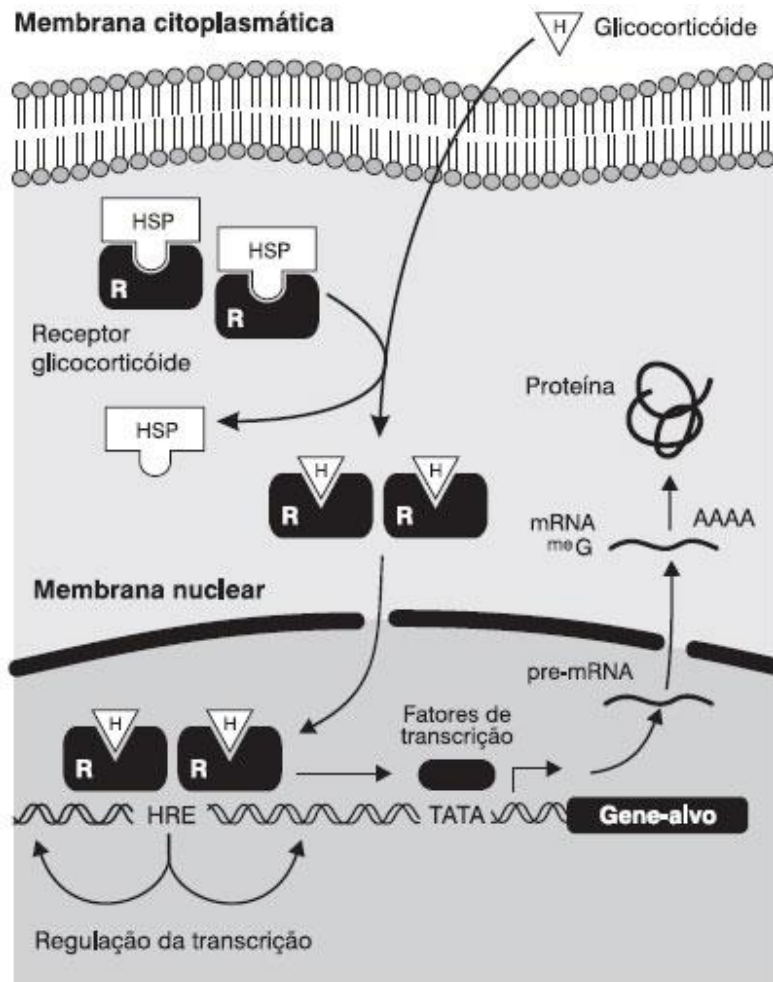
Como medicamentos para o tratamento da AR da classe dos AINES listam-se dois medicamentos:

- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg; solução oral de 50 mg/mL;
- Naproxeno: comprimidos de 250 ou 500 mg;

2. Glicocorticoides: esses fármacos tem o poder de apresentar efeitos anti-inflamatórios e imunossupressores, graças a capacidade de inibir manifestações iniciais e tardias das inflamações como a eliminação da vermelhidão, do calor, da dor e do edema inicial, e ajudar na cicatrização e reparo de feridas

(BARAVARESCO; BERNARDI; BATTASTINI, 2005). Na figura 3 é mostrado seu mecanismo de ação.

Figura 3 – Mecanismo de ação dos glicocorticoides



Fonte: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572007000700007> 2007. Acesso em: 13 mai. 17.

Figura 3: Os receptores glicocorticoides encontram-se inativados no citoplasma celular através da ligação com as proteínas de choque térmico. Os glicocorticoides são ésteres lipofílicos que difundem para o citoplasma celular e, após ligação com os receptores glicocorticoides, deslocam as proteínas de choque térmico, permitindo a dimerização dos receptores glicocorticoides e sua translocação para o núcleo da célula, onde se ligam aos elementos responsivos presentes na região reguladora dos genes-alvo dos glicocorticoides. Desta forma, os glicocorticoides exercem suas ações de transativação ou transrepressão, que modulam a expressão dos genes-alvo.

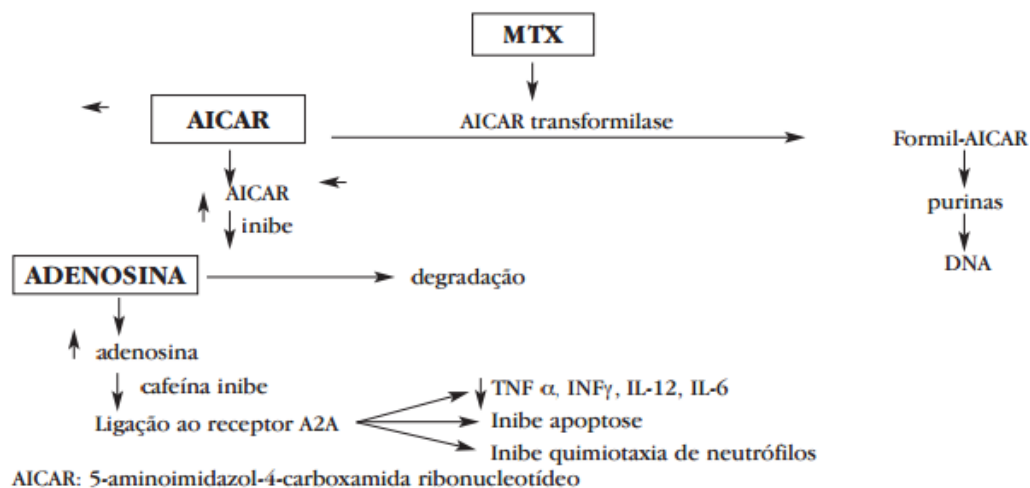
Preconizado no PCDT, tem como exemplares:

- Metilprednisolona (acetato) (intra-articular): frasco de 40 mg/2 mL;

- Metilprednisolona (succinato) (intravenoso): frascos de 40, 125, 500 ou 1.000 mg;
- Prednisona: comprimidos de 5 ou 20 mg;
- Prednisolona: solução oral de 1 e 3 mg/mL;

Os medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) são fármacos que tem como função a prevenção do dano e a preservação da integridade e funcionalidade articular. Estes medicamentos são divididos em duas linhas de tratamento, a qual a primeira é a sintética e a segunda os biológicos. Os biológicos só são indicados quando há insucesso com a terapia nos esquemas dos medicamentos sintéticos. Os MMCD-biológicos são mais específicos aos fatores responsáveis pela inflamação e mais caros em relação aos sintéticos (COSTA et al, 2014). A figura 4 mostra o mecanismo de ação do metrotexato, o medicamento de escolha e o mais utilizado entre os MMCD sintéticos.

Figura 4 – Mecanismo de ação do metrotexato



Fonte: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962010000100002> 2010. Acesso em: 13 mai. 17.

Figura 4: A droga age sobre o metabolismo da adenosina, gerando o seu acúmulo⁵. A adenosina em excesso, por sua vez, se liga ao receptor A2A nas células endoteliais, inibindo apoptose, quimiotaxia de neutrófilos e liberação de TNF α , IFN γ , IL-12, IL-6.

3. Medicamentos modificadores do curso da doença-sintéticos

- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frascos de 50 mg/2 mL;

- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg;
 - Leflunomida: comprimidos de 20 mg;
 - Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg;
 - Cloroquina: comprimidos ou cápsulas de 150 mg;
4. Medicamentos modificadores do curso da doença-biológicos
- Adalimumabe: seringas preenchidas de 40 mg;
 - Certolizumabe pegol: seringas preenchidas de 200 mg;
 - Etanercepte: frascos-ampola de 25 e 50 mg; seringas preenchidas de 50 mg;
 - Infliximabe: frascos-ampola de 100 mg/10mL;
 - Golimumabe: seringas preenchidas de 50 mg;
 - Abatacepte: frascos-ampola de 250 mg ou seringa preenchida de 125 mg;
 - Rituximabe: frascos-ampola de 500 mg;
 - Tocilizumabe: frascos-ampola de 80 mg;
5. Imunossupressores: inclui em seu mecanismo de ação a diminuição da resposta celular e propriedades anti-inflamatórias, por exemplo a ciclosporina, mostrado na figura 5. Tem o seu uso mais restrito devido à alta toxicidade, por isso só é usada em formas mais graves de AR.

Figura 5 – Mecanismo de ação da Ciclosporina

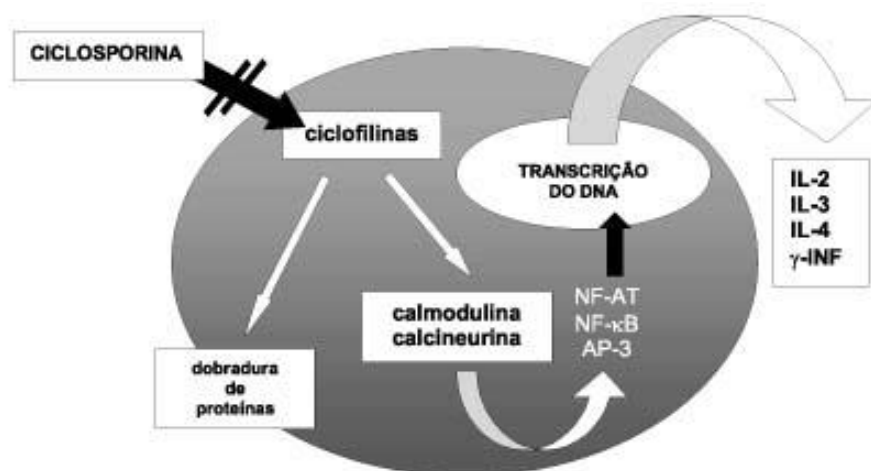


Figura 5: A inibição da enzima ciclofilina pela ciclosporina faz com que não ocorra a dobradura de proteínas, nem a ligação do cálcio à calmodulina nem a desfosforilação de fatores de crescimento. Bloqueando consequentemente a transcrição gênica de mediadores inflamatórios.

Atualmente no PCDT tem a opção de 3 medicamentos imunossupressores que são:

- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/mL em frascos de 50 mL;
- Ciclofosfamida: frascos-ampola de 200 ou 1.000 mg;
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg;

Mesmo com todos esses medicamentos preconizados pelo PCDT ainda existe uma necessidade da inclusão de mais medicamentos com fim de tratar a AR, como é o caso do citrato de tofacitinibe. Conhecido comercialmente como Xeljanz®, o citrato de tofacitinibe chegou ao Brasil em 2014 e em 2017 foi implantado ao PCDT como um dos medicamentos disponíveis para pessoas acometidas com AR e que tiveram intolerância ou não responderam de forma esperada às terapias já disponíveis (CHECHI; CASTRO; SANTOS, 2014).

4.4. Citrato de Tofacitinibe

Em 18 de abril de 2012, houve a submissão para aprovação do citrato de tofacitinibe (CT) por parte da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), mas só no dia 8 de dezembro de 2014 que foi aprovado e então liberado a sua venda no Brasil (MOTA et al, 2015).

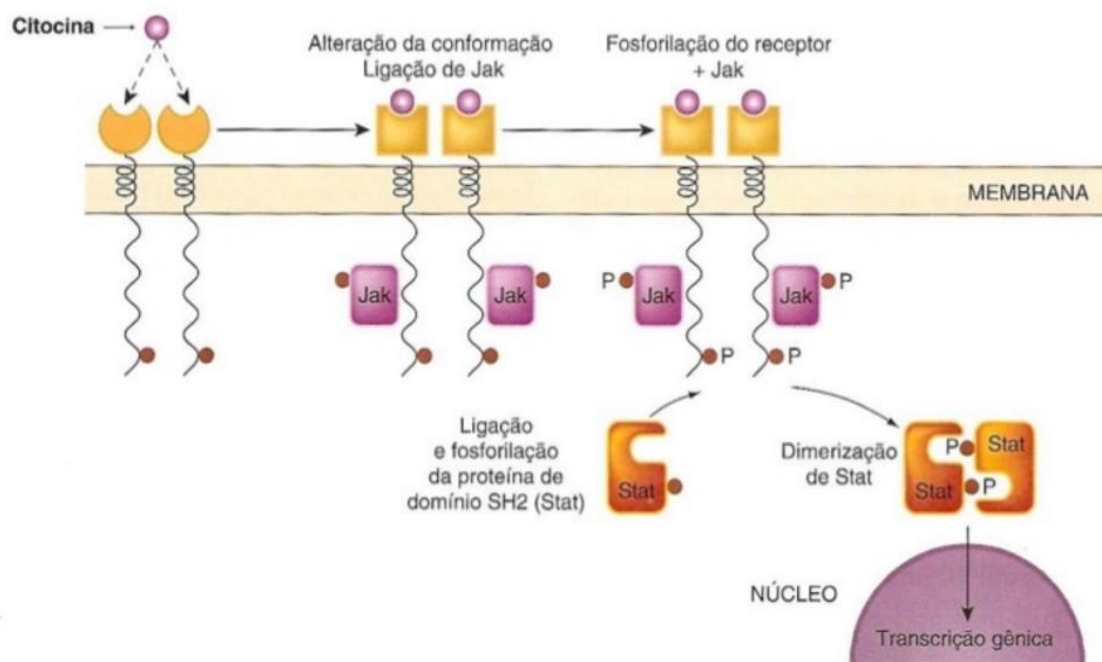
O citrato de tofacitinibe veio para o Brasil para proporcionar oportunidade e esperança de um tratamento eficaz àquelas pessoas com AR ativa de moderada a grave e que tiveram intolerância ou não respondiam adequadamente às terapias já existentes. Ele se destaca por ser o primeiro MMCD com sua administração oral, bem diferente dos MMCD-biológicos atuais, os quais mais se assemelham ao seu efeito (CHECHI; CASTRO; SANTOS, 2014), como também tem semelhanças de

uma forma bem geral com os MMCD biológicos, até em se tratando de valor, pois o custo é alto em ambos os casos (MOTA et al, 2015).

Outro forte fator de diferenciação está na atuação do medicamento dentro do organismo, enquanto os outros medicamentos voltados para o tratamento da AR atuam em alvos extracelulares, o CT tem sua ação intracelular nas vias responsáveis pelos processos inflamatórios, sendo específico na inibição da ação da proteína Janus Kinase (Jak) (CHECHI; CASTRO; SANTOS, 2014).

O CT tem preferência de inibição a JAK1/JAK3 (Figura 6), que fazem parte da família da tirosina quinase Janus Kinase intracelulares e utilizam a via sinalizadora JAK-STAT para transdução dos sinais, os quais são mediados por várias citocinas (MOTA et al, 2015).

Figura 6 – Via de sinalização utilizada no mecanismo de ação do Citrato de Tofacitinibe



Fonte: Rang&Dale, 2011

Figura 6: Ocorre a dimerização dos receptores quando a citocina se liga, e isso atrai uma unidade tirosina quinase citosólica (JaK) para se associar e então fosforilar o dímero de receptor. Entre os alvos de fosforilação está um fator de transcrição (Stat) que são proteínas de domínio SH2 que se ligam aos grupamentos fosfotirosina no complexo receptor-JaK. A Stat ativada migra para o núcleo e ativa a expressão gênica.

No meio extracelular, quando a citocina se acopla ao seu receptor, o mesmo é dimerizado, atraindo uma unidade tirosina quinase citosólica (Jak) para unir-se e fosforilar o dímero do receptor. Quando no meio intracelular, esse dímero fosforilado faz com que um fator de transcrição, chamado de Stat, que é uma proteína de domínio SH₂, seja convocado a retirar o fosfato (P) do dímero e se autofosforilar; e ainda forma um dímero de Stat. Este dímero Stat por sua vez consegue entrar no núcleo celular e realizar a transcrição gênica, que neste caso é para síntese e liberação de mediadores inflamatórios (RANG and DALE, et al., 2011).

O medicamento poderá ser utilizado em associação com MMCD sintéticos ou em monoterapia, fica a critério médico e necessidade do paciente. Sua posologia ideal é de 5 mg por comprimido e é administrado duas vezes ao dia (MOTA et al, 2015).

Como todo medicamento, o CT também tem seus efeitos colaterais, que são efeitos que por ventura possa vir a ser evidenciado enquanto o paciente estiver fazendo uso do medicamento. Pode-se citar como exemplos de efeitos colaterais do CT a pneumonia, sinusite, herpes zoster, cansaço extremo, entre outros (ANVISA, 2016). O principal efeito colateral é a herpes zoster (HZ), pois ela foi reportada de forma bem superior em relação aos demais agentes imunobiológicos, que na maioria não são casos graves (MOTA et al, 2015).

O herpes zoster é uma enfermidade provocada pela reativação do vírus Varicela-zoster. Este vírus fica latente nos gânglios dos nervos cranianos e dorsais sensitivos e quando reativados formam exantemas vesicular doloroso que segue pela pele. Sua prevalência é maior em pessoas com mais de 50 anos de idade e imunocomprometidos (COIMBRA, 2016).

Visto o risco eminente de contrair herpes zoster durante o tratamento com qualquer MMCD biológicos e do CT, é indicado que o cartão de vacinação esteja em dias antes do início do tratamento e se necessária administração da vacina, que seja antes do início do tratamento, com 4 semanas de antecedência. A atualização do cartão de vacina serve para prevenção de outras enfermidades, não só da HZ. Enquanto tratamento com MMCD sintético a vacinação poderá ocorrer normalmente. A vacina hoje é licenciada para pessoas com idade acima dos 50 anos e não é disponibilizada pelo SUS. Existem duas exceções para a não vacinação dos

pacientes, a primeira é para pessoas com imunossupressão grave e a outra é se estiverem fazendo uso de agentes biológicos. Os demais casos, como exemplo imunossupressão leve, pode sim fazer o uso da vacina contra Herpes zoster (MOTA et al, 2015).

Como efeito colateral do CT ainda estão presentes as alterações laboratoriais nos usuários do CT, como o aumento do colesterol total, das frações lipoproteína de baixa densidade (LDL) e de alta densidade (HDL), mas que são reversíveis com tratamento específico. Outras alterações do mesmo modo podem ser notadas, como neutropenia e linfopenia, elevação de enzimas hepáticas, da creatinofosfoquinase e também da creatinina (MOTA et al, 2015).

Em se tratando de interações medicamentosas, que se caracteriza pela alteração do efeito terapêutico de um fármaco com a presença de outro, o CT também tem seus alertas e limitações. O CT não deve ser administrado em conjunto com antagonistas do TNF, do receptor de interleucina-1, de interleucina-6, nem com anticorpos monoclonais anti-CD20, nem com moduladores seletivos de coestimulação, como também não pode ser utilizado com alguns imunossupressores, possibilitando o elevado risco de infecção (ANVISA, 2016).

5. PERTINÊNCIA TERAPÊUTICA DO CITRATO DE TOFACITINIBE NO PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZ TERAPÊUTICA DA ARTRITE REUMATOIDE

Como tudo que é novo em um determinado espaço as avaliações sobre o que quer que seja vão acontecer. No caso do novo medicamento preconizado pelo protocolo clínico e diretriz terapêutica da artrite reumatoide não seria diferente. O citrato de tofacitinibe (Xeljanz®) foi implementado ao PCDT em 2017, é bem recente, e com isso logo surgiram os questionamentos sobre sua integridade como fármaco e integração no programado do Ministério da Saúde.

5.1. Vantagens

A lista de vantagens do novo medicamento adicionado ao rol dos medicamentos do PCDT da AR pode ser iniciada com a comodidade do citrato de tofacitinibe ser administrado por via oral, dispensando a necessidade de ter uma pessoa qualificada para administração, uma vez que os demais MMCD – biológicos, os quais o CT mais se assemelham em seu efeito terapêutico e que o CT vem a substituí-los, são na forma farmacêutica de injetáveis. Por ser apresentado na forma farmacêutica de comprimidos, o CT faz com que ocorra uma maior adesão ao tratamento por parte dos usuários, pois o uso do medicamento é feito em casa com a posologia de dois comprimidos diários. “...essa foi a primeira droga a trazer uma inovação de fato desde os anos 1990” (FONTENELE, 2013).

Outra vantagem do medicamento é que ele pode ser administrado em monoterapia, ou seja, dispensa o uso de qualquer outro fármaco para o controle da AR, dependendo de cada caso e da orientação médica, facilitando ainda mais a adesão dos pacientes ao tratamento, uma vez que todo o tratamento para tal doença

durante o resto da vida do paciente se dá pela administração de dois comprimidos diários de 5 mg do CT, totalizando 10 mg diariamente. Com o uso do medicamento em monoterapia, conseqüentemente minimiza o risco de possíveis efeitos colaterais, uma vez que apenas um medicamento está em uso e abrindo oportunidade de uma mudança terapêutica para o CT em caso de intolerância de pacientes ao Metotrexato, por exemplo (DATASUS, 2016).

Do ponto de vista farmacológico também tem vantagens, por ser o único medicamento da classe dos MMCD's em que tem seus alvos farmacológicos e seu mecanismo de ação no interior da célula, mais precisamente no núcleo. Os demais têm alvos extracelulares (CHECHI; CASTRO; SANTOS, 2014).

Além de todas as vantagens já descritas, o fato do CT é mais eficaz do que todos os outros MMCD, até mesmo do que o próprio medicamento considerado de primeira escolha para o tratamento da AR e preconizado pelo PCDT da AR, o Metotrexato (MOTA, 2015).

As vantagens também estão presentes a nível econômico para o ministério da saúde, pois o custo com o tratamento é bem menor se comparado a um tratamento com associações medicamentosas e/ou polifarmacos. Como já falado, ele pode ser utilizado em monoterapia, diminuindo muito a quantidade de medicamentos subsidiados pelo governo federal, e também por que o CT é um MMCD sintético e na forma de comprimido, portanto ele dispensa o uso de cadeia fria, facilitando seu transporte, armazenamento e acondicionamento por parte do paciente. Obtendo de forma clara uma redução nos custos financeiros com cuidados relacionados ao medicamento e aos processos de transporte, armazenamento e acondicionamento (DATASUS, 2016).

5.2. Desvantagens

Se o CT foi adotado pelo PCDT para fazer parte de seus medicamentos preconizados, é porque ele tem boas vantagens para o paciente com artrite reumatoide. Porém as desvantagens existem e com preocupantes resultados para os usuários do CT.

Uma das desvantagens do CT e de todos os MMCD's biológicos é o aumento considerável de infecções graves, no caso do medicamento em questão, tem como em especial a elevada incidência de herpes zoster em casos não graves ser superior em pacientes com uso do CT do que os pacientes que estão em uso de outros MMCD's (MOTA, 2015).

Diante de toda facilidade de adquirir herpes zoster, os pacientes com artrite reumatoide e sob administração de MMCD ainda sofrem com outra limitação, agora por parte do próprio governo e dos administradores de planos de saúde, pois a vacina que vem a prevenir a infecção por herpes zoster não é distribuída pela rede pública e nem custeada pelos planos de saúde. É uma desvantagem indireta por parte do medicamento, caso o paciente venha a desenvolver a HZ como uma doença secundária e que não é assistida nem pelo órgão público nem privado.

O alto custo do medicamento é uma desvantagem econômica para o governo, e para o usuário pode vir a acarretar consequências com a limitação do seu uso, burocratizando o acesso da população ao medicamento, tentando impedir a ampla distribuição e administração do mesmo. Outra desvantagem econômica pode vir a ser os custos para tratamento de futuros problemas de saúde em pessoas que usaram o Citrato de Tofacitinibe, como é o caso da Herpes zoster, que tem maior prevalência em pessoas que usam o medicamento. E esse gasto aos cofres públicos podem ficar maiores caso a vacina contra HZ precise ser distribuída para todos os usuários do medicamento.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O protocolo clínico e diretriz terapêutica para artrite reumatoide é de grande valia para todos quando está bem atualizado e utilizado como manda. Nele já estão preconizadas as condutas terapêuticas mais corretas para o tratamento da doença, e os medicamentos de primeira escolha, já com seus efeitos colaterais e possíveis interações medicamentosas permitidas e não permitidas. Portanto, a atualização desse protocolo deve ser constante, adotando medicamentos e condutas consideráveis e excluindo tanto condutas como medicamentos ultrapassados.

Com esses recursos de preconização de condutas terapêuticas e medicamentos já vindo do PCDT pode se obter uma redução nos gastos aos cofres públicos, pois a equipe de saúde ficará limitada com o procedimento já estabelecido pelo PCDT e a quantidade de medicamentos também é limitada e relativamente pequena, favorecendo também a uso racional de medicamentos.

Mesmo com o alto valor do CT no mercado, o governo ainda consegue reduzir gastos com a sua adoção ao PCDT, redução dos está relacionada com o uso do CT ser por via oral, diferente dos MMCD biológicos que são administrados em formas de injetáveis e necessidade de uma câmara fria, consumindo energia elétrica e aumentando gastos. O uso em monoterapia é outro fator que ajuda na redução dos custos, pois dispensa a associação com outros medicamentos, barateando o tratamento da AR.

O uso do CT é de fato uma evolução positiva no tratamento da AR, mas necessita de monitoramento constante dos pacientes, pois o risco de ter uma infecção por HZ é grande e a vacina que seria a solução para esta situação, não é disponível nem pelo órgão público nem pelo privado. A vacinação contra o vírus do herpes zoster deverá ser obrigatória antes do uso do CT, visto que ele é um medicamento que favorece a infecção pelo agente.

7. REFERÊNCIAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILAI, S. *Imunologia celular e molecular*. Rio de Janeiro: Elsevier, 6ª edição, p. 431, 2012.

ANVISA. Xeljanz. *Laboratório Pfizer LTDA*, 11 mar. 16. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/datavisa/fila_bula/frmVisualizarBula.asp?pNuTransacao=15998882016&pIdAnexo=3354659>. Acesso em: 07 mai. 17.

BARAVARESCO, L.; BERNARDI, A.; BATTASTINI, A. M. O. Glicocorticóides: Uso clássico e emprego no tratamento do câncer. *Infarma*, v. 17, n. 7/9, 2005. Disponível em <<http://www.cff.org.br/sistemas/geral/revista/pdf/19/inf003.pdf>>. Acesso em 30 mar. 17.

BERTOLO, M. B. et al. Atualização do consenso brasileiro no diagnóstico e tratamento da artrite reumatoide. *Rev. Bras. Reumatologia*, Campinas, v. 47, n. 3, p. 151-159, mai./jun. 2007. Disponível em <<http://unicamp.sibi.usp.br/bitstream/handle/SBURI/26417/S0482-50042007000300003.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 30 mar. 17.

BRASIL. Protocolo clínico Artrite Reumatoide, 2015. Disponível em <<http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/marco/08/pcdt-Artrite-Reumatide---Portaria-SAS-996-PCDT-AR-30-09-2015.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 17.

BRASIL. Qualidade na gestão local de serviços. *Saúde & Cidadania*, v. 1, n. 4, p. 9, 2016. Disponível em <http://portales.saude.sc.gov.br/arquivos/sala_de_leitura/saude_e_cidadania/ed_03/04_03.html>. Acesso em: 30 mar. 17.

BRESSAN, A. L. et al. Imunossupressores na Dermatologia. *An. Bras. Dermatol*, Rio de Janeiro, v. 85, n. 1, p. 9-22, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/abd/v85n1/v85n1a02.pdf>>. Acesso em: 08 abr. 17.

CABRAL, V. P. et al. Severe infection in patients with rheumatoid arthritis taking anakinra, rituximab, or abatacept: a systematic review of observational studies. *Rev. Bras. Reumatologia*, São Paulo, v. 56, n. 6, nov./dez. 2016. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0482-50042016000600543&lang=pt> Acesso em: 03 mar. 17.

CHECI, E. C. C.; CASTRO, C. F. B.; SANTOS, R. M. ARTRITE REUMATOIDE: NOVIDADES NO TRATAMENTO. *Science in Health*, v. 5, n. 3, p. 141-51, set./dez. 2014. Disponível em

<http://arquivos.cruzeirodosuleducacional.edu.br/principal/new/revista_scienceinhealth/15_set_dez_2014/Science_05_01_2014.pdf#page=29>. Acesso em: 30 mar. 17.

COIMBRA, M. P. C. O Herpes zoster no idoso. *Faculdade de Medicina de Universidade de Coimbra*, fev.16. Disponível em: <<https://estudogeral.sib.uc.pt/bitstream/10316/37130/1/Herpes%20Zoster%20no%20idoso.pdf>>. Acesso em: 07 mai. 17.

CONITEC, 2015. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS. Disponível em <<http://conitec.gov.br/entenda-a-conitec-2>> Acesso em 07 maio. 2017.

CORNELIAN B. R.; MOREIRA J.; BARBOSA C. P. Crioterapia na Artrite Reumatoide: Um Estudo de Revisão. *Revista Saúde e Pesquisa*, v. 7, n. 3, p. 515-524, set./dez. 2014. Disponível em <<http://periodicos.unicesumar.edu.br/index.php/saudpesq/article/viewFile/3682/2503>>. Acesso em: 30 mar. 17.

COSTA, J. O. Tratamento da artrite reumatoide no Sistema Único de Saúde, Brasil: gastos com infliximabe em comparação com medicamentos modificadores do curso da doença sintéticos, 2003 a 2006. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 30, n. 2, p.283-295, fev, 2014. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/csp/v30n2/0102-311X-csp-30-2-0283.pdf>>. Acesso em: 30 mar. 17.

DATASUS, Contribuição à consulta pública Nº33, de 11 de outubro de 2016. 02 nov. 2016. Disponível em: <http://formsus.datasus.gov.br/novoimgarq/28581/4991812_312361.pdf>. Acesso em: 09 abr. 17.

DICIONARIO DA SAUDE. Artrite reumatoide. 16 jun. 14. Disponível em: <<http://dicionariosaude.com/artrite-reumatoide/>> Acesso em: 13 mai. 17.

FONTENELE, E. Avanços no tratamento da artrite reumatoide no mundo. *Diário do Nordeste*, 18 nov. 13. Disponível em: <<http://diariodonordeste.verdesmares.com.br/suplementos/viva/avancos-no-tratamento-da-artrite-reumatoide-no-mundo-1.795568>>. Acesso em: 07 mai. 17.

GOELDNER, I. et al. Artrite reumatoide: uma visão atual. *Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial*, v. 3, n. 1, p. 495-503, 2011. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442011000500002>. Acesso em: 30 mar. 17.

LONGUI, C. A. Corticoterapia: minimizando efeitos colaterais. *J. Pediatr. (Rio J.) vol.83 no.5 suppl.0 Porto Alegre nov. 2007*. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0021-75572007000700007>. Acesso em: 14 mai. 17.

MORAIS, R. S. et al. Artrite Reumatoide: Revisão dos Aspectos Imunológicos. *Revista Estudos*, Goiania, V. 41, n. 3, p. 591-601, jul/set, 2014.

MOTA, L. M. H. et al. Artrite reumatoide inicial: conceitos. *Revista da Associação Médica Brasileira*, v. 56, n. 2, p. 227-229, 2010. Disponível em <http://www.producao.usp.br/bitstream/handle/BDPI/10651/art_LAURINDO_Artrite_reumatoide_inicial_conceitos_2010.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 03 mar. 17.

MOTA, L. M. H. et al. Consenso da Sociedade Brasileira de Reumatologia 2011 para o diagnóstico e avaliação inicial da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 51, n. 3, p. 199-219, 2011. Disponível em <<http://www.scielo.br/pdf/rbr/v51n3/v51n3a02>>. Acesso em: 30 mar. 17.

MOTA, L. M. H. et al. Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 52, n. 2, p. 152-174, 2012. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042012000200002&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em 30 mar. 17.

MOTA, L. M. H. et al. Posicionamento sobre o uso de tofacitinibe no algoritmo do Consenso 2012 da Sociedade Brasileira de Reumatologia para o tratamento da artrite reumatoide. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v.55, n.6, São Paulo, nov./dec. 2015. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0482-50042015000600512&script=sci_arttext&tlng=pt>. Acesso em: 30 mar. 17

MURI, E. M. F.; SPOSITO, M. M. M.; METSAVAHT, L. Antiinflamatórios não-esteroidais e sua farmacologia local. *Acta Fisiatr*, v. 16, n. 4, p. 186-190, 2009. Disponível em <<http://www.revistas.usp.br/actafisiatr/article/view/103285/101723>>. Acesso em: 30 mar. 17.

NUNES, A. I. D. A; MESQUITA, H. L. Tocilizumab: Uma Nova Classe de Agentes Biológicos Eficaz no Tratamento da Artrite Reumatoide. *Revista Interdisciplinar de Estudos Experimentais*, v. 7, n. único, p. 29-34, 2015. Disponível em <<https://riee.ufjf.emnuvens.com.br/riee/article/view/2873/1071>>. Acesso em: 30 mar. 17.

RANG, H. P. et al. Farmacologia. Rio de Janeiro. Elsevier, 2011, p. 28-29.

SITE PORTAL EDUCAÇÃO. Anti-inflamatórios não esteroidais. 04/05//2012. Disponível em: <<https://www.portaleducacao.com.br/conteudo/artigos/farmacologia/anti-inflamatorios-nao-esteroidais/12162>>. Acesso em: 08 abr. 17.

Skare, T. Novas opções no tratamento da artrite reumatóide - parte 1. *RBM rev. bras. med*;59(8):568:570-568-572, ago. 2002. Disponível em: <http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=2052>. Acesso em: 14 mai. 17.

STAKE, Robert E. Métodos de Pesquisa. *Pesquisa Qualitativa – estudando como as coisas funcionam*, Porto Alegre, Sênior, 2011, p. 30.

TOXICOLOGIA, Faculdade de Farmácia da Universidade de Porto. Metabolismo de ácido araquidônico e seu papel na inflamação. Disponível em:

<<http://fenilbutazonacaval.wixsite.com/fenilbutazona/untitled-cgwu>> Acesso em: 13 mai. 17.

ANEXO



Ministério da Saúde
Secretaria de Atenção à Saúde

PORTARIA Nº 996, DE 30 DE SETEMBRO DE 2015

***Aprova o Protocolo Clínico e
Diretrizes Terapêuticas da Artrite
Reumatoide.***

A Secretária de Atenção à Saúde, no uso de suas atribuições,

Considerando a necessidade de se atualizarem parâmetros sobre a artrite reumatoide no Brasil e de se estabelecerem diretrizes nacionais para diagnóstico, tratamento e acompanhamento dos indivíduos com essa doença;

Considerando que os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são resultado de consenso técnico-científico e formulados dentro de rigorosos parâmetros de qualidade e precisão de indicação;

Considerando a Portaria nº 07/SCTIE/MS, de 16 de março de 2015, que incorpora o abatacepte subcutâneo no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave, e a Portaria nº 43/SCTIE/MS, de 16 de setembro de 2015, que torna pública a decisão de aprovar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) da artrite reumatoide, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS; e

Considerando a avaliação técnica da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), do Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (DAF/SCTIE/MS) e da Assessoria Técnica da SAS, resolve:

Art. 1º Fica aprovado, na forma do Anexo desta Portaria, disponível no sítio: www.saude.gov.br/sas, o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas - Artrite Reumatoide.

Parágrafo único. O Protocolo objeto deste artigo, que contém o conceito geral da artrite reumatoide, critérios de diagnóstico, critérios de inclusão e de exclusão, tratamento e mecanismos de regulação, controle e avaliação, é de caráter nacional e deve ser utilizado pelas Secretarias de Saúde dos Estados e dos Municípios na regulação do acesso assistencial, autorização, registro e ressarcimento dos procedimentos correspondentes.

Art. 2º É obrigatória a cientificação do paciente, ou do seu responsável legal, dos potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado para o tratamento da artrite reumatoide.

Art. 3º Os gestores estaduais e municipais do SUS, conforme a sua competência e pactuações, deverão estruturar a rede assistencial, definir os serviços referenciais e estabelecer os fluxos para o atendimento dos indivíduos com a doença em todas as etapas descritas no Anexo desta Portaria.

Art. 4º Esta Portaria entra em vigor na data da sua publicação.

Art. 5º Fica revogada a Portaria nº 710/SAS/MS, de 27 de junho de 2013, publicada no Diário Oficial da União nº 123, de 28 de junho de 2013, seção 1, página 67.

LUMENA ALMEIDA CASTRO FURTADO

Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas

Artrite Reumatoide

Portaria SAS/MS nº 996, de 30 de setembro de 2015.

Revoga a Portaria nº 710/SAS/MS, de 27 de junho de 2013.

1. METODOLOGIA DE BUSCA E AVALIAÇÃO DA LITERATURA

Em 20/11/2012, foram realizadas buscas nas bases de dados Medline/Pubmed, Embase e Cochrane.

Na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos “Arthritis, Rheumatoid/therapy”[Majr:noexp] AND (“2002/11/24”[PDat]: “2012/11/20”[PDat] AND “humans”[MeSH Terms] AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb])), foram encontrados 93 artigos. Com os termos “Arthritis, Juvenile Rheumatoid/therapy”[Mesh] AND systematic[sb], a busca resultou em 71 artigos.

Na base de dados Embase, com os termos ‘rheumatoid arthritis’/exp/mj AND ‘therapy’/exp/mj AND ([cochrane review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [systematic review]/lim) AND [humans]/lim AND [embase]/lim AND [24-11-2002]/sd NOT [20-11-2012]/sd, foram encontrados 58 artigos.

Na base de dados Cochrane, utilizando-se os termos “rheumatoid and arthritis:ti” (com busca limitada ao título), a busca resultou em 67 artigos.

Dos 289 resultados, foram selecionados revisões sistemáticas/meta-análises e ensaios clínicos randomizados mais recentes, sendo excluídos os trabalhos duplicados, os relatos e séries de casos, os estudos de validação, os estudos-piloto, aqueles sobre outras doenças, os com desfechos laboratoriais, os com animais, os com terapias sem base fisiopatológica ou indisponíveis no Brasil, restando 135 referências.

Com o objetivo de incluir referências sobre classificação e tratamento, bem como sobre epidemiologia e custo-efetividade nacionais da doença, também foram realizadas, na mesma data, buscas na base de dados Medline/Pubmed, utilizando-se os termos ((Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms]) AND criteria[Title]) AND (diagnostic[Title] or classification[Title]). Dessa busca, resultaram 223 artigos. Com os termos ((Arthritis, Rheumatoid[MeSH Terms]) AND recommendations[Title]) AND (acr[Title] OR eular[Title]), foram encontrados 16 artigos, e com os termos Brazil[All Fields] AND (“Arthritis, Rheumatoid”[MeSH Terms] OR “Arthritis, Rheumatoid”[All Fields]), 324 artigos

Dos 563 resultados, foram excluídos os duplicados, os relatos e séries de casos, os estudos de validação, os estudos-piloto, aqueles sobre outras doenças, os com desfechos laboratoriais, os com animais, os com terapias sem base fisiopatológica ou indisponíveis no Brasil, os com mais de 10 anos (exceto estudos epidemiológicos), aqueles em idiomas que não inglês, português e espanhol, restando 34 referências.

Também foi utilizada como referência na elaboração deste Protocolo a compilação UpToDate, versão 20.8.

Os critérios de busca adotados foram definidos com o objetivo de permitir acesso amplo e focado aos trabalhos de maior relevância, tendo em vista a expressiva quantidade de estudos publicados sobre o tema. Posteriormente à Consulta Pública, a busca adicional de estudos relevantes para o tema também foi realizada, sendo acrescentadas 13 referências bibliográficas.

A presente versão deste Protocolo leva em consideração o Relatório de Recomendação Nº 133 e o Registro de Deliberação Nº 101/2014, da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do SUS (CONITEC), e a Portaria Nº 07/SCTIE/MS, de 16 de março de 2015, que versa sobre o uso do abatacepte subcutâneo no tratamento da artrite reumatoide moderada a grave no âmbito do SUS, bem como fontes avulsas consideradas pelos autores.

2. INTRODUÇÃO

A Artrite reumatoide (AR) é uma doença autoimune, inflamatória, sistêmica e crônica, caracterizada por sinovite periférica e por diversas manifestações extra-articulares. No Brasil, um estudo de 2004 mostrou prevalência de 0,46%, representando quase um milhão de pessoas com essa doença, o que confirma o achado do estudo multicêntrico, realizado em 1993, que verificou uma prevalência de AR em adultos variando de 0,2%-1%, nas macrorregiões brasileiras, ocorrendo predominantemente em mulheres entre a quarta e sexta décadas de vida (1-4).

Apesar de a etiopatogenia de AR ainda não ser inteiramente conhecida, muito se avançou no tema nos últimos anos. No início, a observação do aumento da incidência de AR entre familiares, principalmente entre gêmeos monozigóticos, sugeria um componente genético em sua etiopatogênese. Com o avanço dos estudos, foi identificado o antígeno leucocitário humano (human leukocyte antigen - HLA), considerado o principal fator genético no desenvolvimento dessa doença. Diversos alelos de HLA-DRB1 vêm sendo associados a AR em populações variadas. Em estudo brasileiro com pacientes em sua maioria com herança mista, os principais fatores de risco para o desenvolvimento de AR foram a presença dos alelos HLA-DRB1 SE (shared epitope - epitopo compartilhado) e a detecção de anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) (5). No entanto, variações fenotípicas e de incidência apontam para fatores ambientais que, além da predisposição genética, contribuem para o surgimento da doença, tais como tabagismo e infecções periodontais (6).

A AR é bastante variável quanto à apresentação clínica, à gravidade e ao prognóstico. Sua forma clínica mais comum é a poliartrite simétrica de pequenas e grandes articulações com caráter crônico e destrutivo, podendo levar a relevante limitação funcional, comprometendo a capacidade laboral e a qualidade de vida, resultando em significativo impacto pessoal e social, com elevados custos indiretos, segundo estimativas nacionais (7-10). A associação de AR a neutropenia e esplenomegalia, que ocorre mais nos casos de AR de longa evolução, é chamada de Síndrome de Felty.

Dados de um estudo brasileiro de pacientes com AR inicial sugerem que a apresentação clínica mais comum seja a poliartrite aguda (70%) com sinovite persistente nas mãos (91%) e rigidez matinal prolongada (mais de 2 horas) (11). A rigidez matinal pode ser o sintoma inicial e costuma ser um indício de doença ativa.

As articulações interfalangianas proximais (IFP) e metacarpofalangianas (MCF) são acometidas em mais de 90% dos casos (12).

A artrite reumatoide juvenil (ARJ) é o nome dado pelo Colégio Americano de Reumatologia à doença articular inflamatória que se inicia antes dos 16 anos de idade com duração de pelo menos 6 semanas. Há três tipos de ARJ: (a) de início sistêmico (doença de Still), (b) de início poliarticular e (c) de início pauciarticular. O tipo ARJ de início poliarticular apresenta dois subtipos: com fator reumatoide (FR) negativo e com fator reumatoide positivo. Apenas o subtipo poliarticular com FR positivo assemelha-se clinicamente a AR do adulto (13).

Mais recentemente, a expressão artrite idiopática juvenil (AIJ), criada pela Liga Internacional de Associações para Reumatologia, tem sido utilizada como nomenclatura global para todas as artrites de causa desconhecida que se iniciam antes dos 16 anos e que persistem por pelo menos 6 semanas. Há sete tipos de AIJ: (a) artrite sistêmica, (b) oligoartrite, (c) poliartrite com FR negativo, (d) poliartrite com FR positivo, (e) artrite psoriásica, (f) artrite relacionada a entesite e (g) outras artrites. Atualmente, a AIJ é a classificação internacional padrão para o diagnóstico das artrites crônicas da infância de causa desconhecida (13).

O tratamento e o acompanhamento adequados de pacientes com AR devem seguir as práticas embasadas em evidências, descritas neste Protocolo (14, 15).

A identificação da doença em seu estágio inicial e o encaminhamento ágil e adequado para atendimento especializado conferem à Atenção Básica um caráter essencial para um melhor resultado terapêutico e prognóstico dos casos.

3. CLASSIFICAÇÃO ESTATÍSTICA INTERNACIONAL DE DOENÇAS E PROBLEMAS RELACIONADOS À SAÚDE (CID-10)

- M05.0 Síndrome de Felty
- M05.1 Doença reumatoide do pulmão
- M05.2 Vasculite reumatoide
- M05.3 Artrite reumatoide com comprometimento de outros órgãos e sistemas
- M05.8 Outras artrites reumatoides soropositivas
- M06.0 Artrite reumatoide soronegativa

- M06.8 Outras artrites reumatóides especificadas
- M08.0 Artrite reumatóide juvenil

4. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico de AR é estabelecido com base em achados clínicos e exames complementares. Nenhum exame isoladamente, seja laboratorial, de imagem ou histopatológico, estabelece o diagnóstico (2,16).

Sem tratamento adequado, o curso da doença é progressivo, determinando deformidades decorrentes da lassidão ou ruptura dos tendões e das erosões articulares. Entre os achados tardios, podem-se identificar desvio ulnar dos dedos ou “dedos em ventania”, deformidades em “pescoço de cisne” (hiperextensão das articulações IFP e flexão das interfalangianas distais - IFD), deformidades em “botoeira” (flexão das IFP e hiperextensão das IFD), “mãos em dorso de camelo” (aumento de volume do punho e das articulações MCF com atrofia interóssea dorsal), joelhos valgos (desvio medial), tornozelos valgos (eversão da articulação subtalar), hálux valgo (desvio lateral do hálux), “dedos em martelo” (hiperextensão das articulações metatarsofalangianas - MTF e extensão das IFD), “dedos em crista de galo” (deslocamento dorsal das falanges proximais com exposição da cabeça dos metatarsianos) e pés planos (arco longitudinal achatado) (12).

O acometimento da coluna cervical (C1-C2) com subluxação atlantoaxial geralmente manifesta-se por dor irradiada para a região occipital, perda da lordose fisiológica cervical e resistência à movimentação passiva. Quando sintomas neurológicos, como parestesias periféricas ou perda do controle esfinteriano, surgem, a mortalidade é de 50% em 1 ano. A suspeita clínica pode ser comprovada por radiografia de coluna cervical funcional, em que a distância entre o processo odontoide e o arco anterior de C1 acima de 3 mm (ou entre o processo odontoide e o arco posterior de C1 abaixo de 14 mm) indica aumento de risco de compressão medular (17,18).

As manifestações extra-articulares (nódulos reumatóides, vasculite, derrame pleural, episclerite e escleromalácia perfurante, entre outras) correlacionam-se com

pior prognóstico. Além da perda de capacidade funcional, pode haver aumento também da mortalidade, o que demonstra a gravidade da doença (17).

Na avaliação complementar dos pacientes com AR, a titulação de autoanticorpos, tais como FR (sensibilidade de 75% e especificidade de 85%) e anti-CCP (sensibilidade de 75% e especificidade de 95%) tem importância diagnóstica e prognóstica. Em estudo observacional brasileiro, não houve variação na prevalência de FR e anti-CCP ao longo de 3 anos de acompanhamento de pacientes com AR (19). Recomenda-se a solicitação de anti-CCP apenas para casos em que o FR seja negativo ou quando haja dúvida diagnóstica.

Alguns aspectos clínicos e laboratoriais estão relacionados à progressão mais rápida da destruição articular e devem ser identificados desde o momento do diagnóstico. Os fatores de mau prognóstico são sexo feminino, tabagismo, baixo nível socioeconômico, início da doença em idade mais precoce, FR ou anti-CCP em títulos elevados, provas inflamatórias (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa) persistentemente elevadas, grande número de articulações edemaciadas, manifestações extra-articulares, elevada atividade inflamatória da doença, presença precoce de erosões na evolução da doença e presença do epítipo compartilhado, este um exame não utilizado na rotina assistencial (16).

CrITÉRIOS de classificação são adotados por pesquisadores para a identificação científica de indivíduos com determinada doença, tal como ocorre em estudos clínicos. Por outro lado, critérios de diagnóstico têm como objetivo auxiliar o médico assistente a identificar esses indivíduos na prática clínica. Com frequência, os critérios de classificação são utilizados também para o diagnóstico.

Com o objetivo de permitir a classificação de indivíduos com AR, foram estabelecidos critérios pelo American College of Rheumatology – ACR em 1987 e, mais recentemente, pelo American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism - ACR/EULAR em 2010 (20-22). As acurácias diagnósticas desses critérios são comparáveis, sendo os últimos mais sensíveis para casos iniciais (23-26). Apesar disso, os critérios de 2010 não identificam alguns pacientes classificados pelos critérios de 1987, especialmente aqueles com artrite simétrica soronegativa e limitada a poucas articulações (24,27-32).

Este Protocolo adota as seguintes recomendações gerais no que se refere ao diagnóstico de AR(2):

- O diagnóstico de AR deve ser feito considerando-se achados clínicos e exames complementares;
- O diagnóstico diferencial de AR deve ser elaborado com atenção, considerando-se artrites secundárias a infecções, neoplasias e artrite psoriásica, dentre outras;
- A titulação de FR é um exame diagnóstico relevante, mas com sensibilidade e especificidade limitadas na AR inicial;
- A titulação de anticorpos contra peptídeos citrulinados cíclicos (anti-CCP) é exame com sensibilidade semelhante à do FR, mas com especificidade superior, especialmente nos casos iniciais de AR, devendo ser utilizado apenas se o FR for negativo ou em caso de dúvida diagnóstica;
- A avaliação por meio de marcadores de atividade inflamatória (velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa) deve ser solicitada na suspeita clínica de AR;
- Radiografia simples deve ser realizada para avaliação diagnóstica e prognóstica de AR; ultrassonografia e ressonância magnética podem ser solicitadas na AR inicial sem erosões à radiografia;
- Algum índice combinado de atividade de doença (ICAD) e algum instrumento de medida da capacidade funcional, tal como o Health Assessment Questionnaire (HAQ), devem ser utilizados regularmente no momento do diagnóstico e no monitoramento de AR; e
- Na avaliação inicial de AR, fatores de mau prognóstico devem ser pesquisados.

Dessa forma, o diagnóstico de pacientes com AR deve ser feito considerando-se o tempo de evolução da artrite, a presença de autoanticorpos, a elevação de provas inflamatórias e as alterações compatíveis em exames de imagem, tal como descrito nos critérios de classificação ACR 1987 e ACR/EULAR 2010 (item 5. Critérios de inclusão).

5. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Serão incluídos neste Protocolo os pacientes que preencherem os critérios ACR de 1987 ou os critérios ACR/EULAR de 2010 para classificação de AR (20-22).

Segundo os critérios ACR, são necessários quatro dos sete critérios abaixo para classificar um paciente como tendo artrite reumatoide, sendo que os critérios de 1 a 4 devem estar presentes em pacientes com história de pelo menos 6 semanas de evolução:

1. Rigidez matinal (nas articulações, com pelo menos 1 hora de duração);
2. Artrite de 3 ou mais das seguintes áreas: articulações IFT proximais, articulações MCF, punhos, cotovelos, joelhos, tornozelos e articulações MTF;
3. Artrite de mãos (punhos, articulações MCF ou IFT proximais);
4. Artrite simétrica (mesma área em ambos os lados do corpo);
5. Nódulo reumatoide (presença de 1 ou mais nódulos subcutâneos sobre proeminências ósseas ou superfícies extensoras ou regiões periarticulares);
6. FR (presente em qualquer título);
7. Alterações radiográficas (erosões ou descalcificação periarticular em radiografias posteroanteriores de mãos e punhos).

Os critérios ACR/EULAR (pontuação de pelo menos 6 em 10) devem estar presentes em pacientes com sinovite clínica em pelo menos uma articulação, que não seja justificada por outra causa):

1. Envolvimento articular, excluídas as articulações IFT distais de mãos e pés, primeiras MTF e primeiras carpometacárpicas (0-5)
 - 1 articulação grande (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 0
 - 2 a 10 articulações grandes (ombros, cotovelos, quadris, joelhos e tornozelos): 1
 - 1 a 3 articulações pequenas (articulações MCF, 1ª IFT, IFT proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos): 2
 - 4 a 10 articulações pequenas (articulações MCF, 1ª TF, TF proximais, 2ª a 5ª MTF e punhos): 3

- Mais de 10 articulações (pelo menos uma pequena articulação e grandes articulações temporomandibulares, esternoclaviculares e acromioclaviculares): 5

2. Sorologia (0-3)

- FR e anti-CCP negativos: 0
- FR ou anti-CCP positivos em baixos títulos (até 3 vezes o limite superior da normalidade): 2
- FR ou anti-CCP positivos em altos títulos (3 vezes acima do limite superior da normalidade): 3

3. Duração dos sintomas (0-1)

- Menos de 6 semanas: 0
- Igual ou superior a 6 semanas: 1

4. Reagentes de fase aguda (0-1)

- Proteína C reativa e velocidade de sedimentação globular normais: 0
- Proteína C reativa ou velocidade de sedimentação globular alteradas: 1

Os novos critérios de classificação de AR (2010) têm como pré-requisito a exclusão de outras causas de artrite, no entanto a maioria dos estudos clínicos utilizou os critérios anteriores, de 1987. Assim, com base na importância do reconhecimento precoce e do tratamento adequado dos casos iniciais de AR, optou-se por manter ambos neste Protocolo: os critérios mais estudados (1987) e os mais sensíveis para os casos iniciais (2010).

Para ser classificado como portador de ARJ, o indivíduo deve apresentar artrite de causa desconhecida. Para tanto devem ser excluídas as artrites traumáticas, reacionais, infecciosas, transitórias, paraneoplásicas, vasculares, causadas por doenças de depósito (por exemplo, mucopolissacaridose, doença de

Fabry) entre outras. A doença deve ter iniciado antes dos 16 anos de idade e a duração dos sintomas deve ser igual ou superior a 6 semanas (13).

6. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Serão excluídos do uso de medicamento preconizado neste Protocolo os pacientes que apresentarem contraindicação absoluta ao seu respectivo uso (Quadro 1).

7. CASOS ESPECIAIS

Serão considerados casos especiais os pacientes com os seguintes diagnósticos: doença reumatoide do pulmão, vasculite reumatoide (diagnosticadas em indivíduos com AR e manifestações compatíveis) e ARJ.

A doença reumatoide do pulmão e a vasculite reumatoide são manifestações extra-articulares geralmente graves, devendo ser tratadas com imunossupressores. Pulsoterapia com succinato de metilprednisolona intravenosa, prednisona por via oral, azatioprina por via oral, ciclosporina por via oral e ciclofosfamida intravenosa são opções terapêuticas (33). Em geral, inicia-se com pulsoterapia de metilprednisolona (com ou sem ciclofosfamida, dependendo da gravidade das manifestações da doença). Caso não seja usada ciclofosfamida, pode ser iniciada azatioprina ou ciclosporina em associação à pulsoterapia. Posteriormente, realiza-se redução gradual do glicocorticoide, com o objetivo de manter a doença controlada apenas com azatioprina, ciclosporina ou ciclofosfamida de manutenção.

O tratamento da ARJ segue, em linhas gerais, os mesmos passos da doença no adulto, mas com especificidades: Inicia-se com anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), sendo o naproxeno o preferencial. Raramente, os AINE conseguem, isoladamente, controlar a artrite. Havendo necessidade de uso de outro medicamento, deve-se optar pelo metotrexato. A sulfassalazina, cloroquina, hidroxicloroquina, leflunomida, azatioprina, ciclosporina, glicocorticoide sistêmico ou intra-articular podem ser indicados a critério clínico. A sulfassalazina não é recomendada para a forma sistêmica. A ciclosporina é preferencialmente recomendada na síndrome de ativação macrofágica, ou linfo-histiocitose

hemofagocítica. Na persistência de artrite, após 3 a 6 meses de tratamento, deve-se iniciar medicamento modificador do curso da doença (MMCD) biológico, entre eles o adalimumabe, etanercepte, infliximabe, abatacepte intravenoso e tocilizumabe, sendo este último apenas para a forma sistêmica (34-37). A associação de MMCD biológicos não deve ser utilizada (35,38-50). Nos casos de falha ao tratamento com MMCD biológico, deve-se seguir o recomendado no sub-item “Estratégia Terapêutica”. O uso do abatacepte subcutâneo na ARJ não possui indicação aprovada no

Brasil e não foi avaliado pela CONITEC. Por esse motivo, este PCDT preconiza sua utilização apenas em pacientes adultos com AR, conforme o sub-item “Estratégia Terapêutica”.

8. TRATAMENTO

O tratamento de AR deve ser iniciado o mais breve possível, uma vez que a terapia medicamentosa intensiva instituída precocemente previne danos estruturais (erosões), melhorando a capacidade funcional (1,10,51,52). O período inicial da doença, principalmente os doze primeiros meses (AR inicial), configura uma janela de oportunidade terapêutica, isto é, um momento em que a intervenção farmacológica efetiva pode mudar o curso da doença (53). Em alguns países, o acompanhamento por reumatologista é uma política assistencial custo-efetiva (54), devendo ser o preferencial. Intervenções educacionais podem ser úteis na implementação de protocolos clínicos para essa doença (55).

8.1. TRATAMENTO NÃO MEDICAMENTOSO

O tratamento não medicamentoso de AR inclui educação do paciente e de sua família, terapia ocupacional, exercícios, fisioterapia, apoio psicossocial e cirurgia. As evidências de tratamento não medicamentoso são escassas, mas acredita-se que tenha papel importante na melhora clínica e funcional dos pacientes (56-65).

Terapia ocupacional e órteses de punho e dedos têm pouca evidência de validade na AR de longa data (56,66-71).

Exercícios contra resistência são seguros e eficazes na AR, melhorando a força muscular e o tempo de deslocamento (72,73). Exercícios aeróbicos parecem melhorar de forma discreta a qualidade de vida, a capacidade funcional e a dor em pacientes com AR estável, havendo estudos em andamento sobre o tema (74-78).

Fisioterapia pode propiciar benefício, havendo ainda grande heterogeneidade de métodos entre os trabalhos disponíveis (79-84).

Intervenções psicológicas são eficazes no tratamento a curto prazo de AR, especialmente aumentando a atividade física e reduzindo a ansiedade e a depressão (85, 86).

Para a subluxação atlantoaxial, o tratamento cirúrgico parece ser melhor do que o conservador em estudos observacionais(87). Tratamentos cirúrgicos de outras articulações ainda carecem de evidências consistentes (88,89).

O benefício da acupuntura ainda é controverso devido a limitações metodológicas significativas dos estudos realizados (90-92). Terapias alternativas e complementares não apresentam, até o momento, evidências que sustentem a recomendação de seu uso (93-104).

Sinovectomia radioisotópica (radioisotópiotese) parece apresentar eficácia quando comparada ao uso de glicocorticoide intra-articular, no entanto a heterogeneidade dos poucos estudos disponíveis restringe essa recomendação de tratamento (105,106).

O benefício trazido por modificações nutricionais ainda é incerto, devendo ser considerados seus possíveis eventos adversos, tal como o emagrecimento, que contribuem para o grande número de perdas de acompanhamento nos estudos(107).

Em resumo, para pacientes com AR, inclusive os casos especiais, recomendam-se exercício físico regular, terapia ocupacional, órteses, fisioterapia e terapia psicológica de forma individualizada.

8.2. TRATAMENTO MEDICAMENTOSO

O tratamento medicamentoso de AR inclui o uso de anti-inflamatórios não esteroides (AINE), glicocorticoides, medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD) - sintéticos e biológicos - e imunossupressores (1,108). O uso seguro desses fármacos exige o conhecimento de suas contraindicações absolutas (Quadro 1).

Quadro 1 - Contraindicações absolutas dos fármacos utilizados no tratamento da Artrite Reumatoide (109)

FÁRMACOS	CONTRAINDICAÇÕES
Prednisona, succinato de metilprednisolona, acetato de metilprednisolona, prednisolona	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade conhecida a medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento.
Naproxeno	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Sangramento gastrointestinal não controlado. - Elevação de transaminases/aminotransferases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade. - Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.
Metotrexato	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Gestação, amamentação e concepção (homens e mulheres).

	<ul style="list-style-type: none"> - Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade. - Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.
Sulfassalazina	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Porfiria. - Tuberculose sem tratamento. - Hepatites B ou C agudas. - Artrite reumatoide juvenil, forma sistêmica. - Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade.
Leflunomida	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Gravidez, amamentação e concepção (homens e mulheres). - Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade.

	<ul style="list-style-type: none"> - Taxa de depuração de creatinina inferior a 30 ml/min/1,73m² de superfície corporal na ausência de terapia dialítica crônica.
Hidroxicloroquina e cloroquina	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Retinopatia.
Adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe, golimumabe.	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Doença linfoproliferativa nos últimos 5 anos. - Insuficiência cardíaca congestiva classes III ou IV. - Doença neurológica desmielinizante.
Abatacepte	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas.
Rituximabe	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico.

	<ul style="list-style-type: none"> - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Leucoencefalopatia multifocal progressiva. - Hepatites B ou C agudas.
Tocilizumabe	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Elevação de aminotransferases/transaminases igual ou 3 vezes acima do limite superior da normalidade. - Contagem total de neutrófilos inferior a 1.000/mm³. - Contagem total de plaquetas inferior a 50.000/mm³. - Risco iminente de perfuração intestinal.
Azatioprina	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas.
Ciclosporina	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes.

	<ul style="list-style-type: none"> - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Hipertensão arterial sistêmica grave não controlada.
Ciclofosfamida	<ul style="list-style-type: none"> - Hipersensibilidade conhecida ao medicamento, classe ou componentes. - Tuberculose sem tratamento. - Infecção bacteriana com indicação de uso de antibiótico. - Infecção fúngica ameaçadora à vida. - Infecção por herpes zoster ativa. - Hepatites B ou C agudas. - Cistite hemorrágica.

Nas várias recomendações de tratamento medicamentoso dos pacientes com AR, o acompanhamento sistemático com progressão de medicamentos em caso de falha terapêutica é considerado estratégia custo-efetiva, uma vez que mantém os pacientes laboralmente ativos, melhorando a capacidade funcional e a qualidade de vida a um custo aceitável para doenças crônicas em estudos realizados em alguns países (110-118).

A administração de MMCD deve ser iniciada no momento do diagnóstico de AR. Avaliações clínicas frequentes, a cada 30 a 90 dias, são recomendadas. Em cada avaliação clínica, o ICAD pode auxiliar o médico no ajuste do tratamento, a ser realizado quando necessário. O objetivo do tratamento é manter a doença em atividade leve ou remissão segundo um ICAD (1,53). Caso contrário, considera-se falha ao tratamento em uso.

As falhas terapêuticas aos MMCD biológicos são classificadas em: (a) falha primária, quando o medicamento não atinge o objetivo terapêutico em nenhum

momento durante período adequado de observação (de 3 a 6 meses); ou (b) falha secundária, quando, após resposta satisfatória inicial, há recidiva da doença, com piora da sua atividade. Falha secundária (ou resistência terapêutica adquirida) ocorre quando há atividade de doença moderada ou alta conforme um ICAD após período de atividade de doença baixa ou remissão induzida por esse mesmo medicamento. Esta falha tem sido atribuída ao surgimento de anticorpos contra a molécula dos MMCD biológicos, que apresentam maior imunogenicidade do que os MMCD sintéticos (119,120).

Entre os MMCD sintéticos para o tratamento de AR, o metotrexato é o medicamento padrão, devendo ser iniciado tão logo o diagnóstico seja definido (1). Em revisões sistemáticas, o metotrexato foi seguro e eficaz na redução de sintomas, na incapacidade funcional e no dano estrutural, sendo semelhante a leflunomida e superior a outros MMCD sintéticos (121-124). Para otimizar seu perfil de segurança, este fármaco deve ser utilizado preferencialmente com ácido fólico (125-127).

A leflunomida é eficaz no controle clínico e radiográfico de AR. Em revisão sistemática com 6 ensaios, leflunomida foi superior ao placebo na melhora clínica e radiográfica dos pacientes após 6 e 12 meses de uso, havendo benefício sustentado com perfil de segurança comparável aos de metotrexato e sulfassalazina após 2 anos de acompanhamento (123). Nos casos de toxicidade em que se pretende a reversão farmacológica do efeito da leflunomida, recomenda-se o uso de 50 g de carvão ativado, por via oral, a cada 6 horas, durante 24 horas.

A sulfassalazina também é um MMCD sintético eficaz no tratamento de AR, como identificado por Suárez-Almazor e colaboradores (128) em revisão sistemática que incluiu mais de 400 pacientes de 6 ensaios clínicos randomizados e em que o benefício clínico sobre placebo foi evidenciado e a melhora radiográfica pareceu modesta.

A hidroxicloroquina apresenta benefício clínico moderado e bom perfil de segurança, sem evidências consistentes de inibição de progressão radiográfica, como demonstrado em revisão sistemática com mais de 500 pacientes de 4 ensaios clínicos randomizados, identificando benefício clínico moderado e prevalência de eventos adversos comparáveis aos do grupo placebo (129).

De maneira geral, os MMCD biológicos reduzem a inflamação articular, o dano estrutural e a incapacidade funcional e melhoram a qualidade de vida e, possivelmente, a fadiga (130-134). Não há dados suficientes sobre comparações diretas entre agentes biológicos que permitam definir a superioridade de um agente sobre o outro (135-138). No entanto, um MMCD biológico associado a metotrexato é melhor do que metotrexato isoladamente (139). Os MMCD biológicos não devem ser prescritos de forma associada entre si pelos riscos de eventos adversos graves (135). Há risco de aumento de infecções graves em pacientes com AR tratados com MMCD biológicos (140-144).

No relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre medicamentos biológicos para o tratamento da AR, publicado em junho de 2012, foram analisados estudos de comparação entre eles. Comparações indiretas entre todos os MMDC biológicos foram realizadas em 3 estudos: 2 sobre eficácia e 1 sobre segurança (145-147). Nos estudos de eficácia, a medida utilizada foi o critério ACR. Esse critério é medida de desfechos em ensaios clínicos e avalia a melhora na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas e a melhora em pelo menos 3 dos 5 parâmetros a seguir:

- Avaliação global da doença pelo paciente;
- Avaliação global da doença pelo médico;
- Avaliação da dor por meio de escala;
- Avaliação física por meio de questionário sobre incapacidade funcional; e
- Melhora em 1 das 2 provas inflamatórias de fase aguda (velocidade de hemossedimentação ou proteína C reativa).

Os critérios ACR 20, ACR 50 e ACR 70 indicam melhora em 20%, 50% e 70%, respectivamente, na contagem de articulações dolorosas e edemaciadas, e de 20%, 50% e 70%, respectivamente, em pelo menos 3 dos 5 parâmetros citados.

O estudo de Devine e colaboradores (147) avaliou a resposta terapêutica, em 6 meses, medida por ACR 50 de 8 MMCD biológicos em pacientes com AR ativa que haviam apresentado falha de resposta ao tratamento prévio com metotrexato e não encontrou diferença significativa entre eles nesse desfecho.

O estudo de Turkstra e colaboradores (145) avaliou os desfechos de eficácia de ACR 20, ACR 50 e ACR 70 de 8 MMCD biológicos em pacientes com AR ativa,

apesar de tratamento prévio com MMCD, e mostrou que o certolizumabe pegol pode ser mais eficaz do que os demais. No entanto, os resultados de certolizumabe pegol foram imprecisos (grande intervalo de confiança para a estimativa de efeito), além de haver diferença no momento de ajuste de dose entre os estudos.

Quanto aos anti-TNF (adalimumabe, certolizumabe pegol, etanercepte, infliximabe e golimumabe), a substituição de um por outro parece oferecer benefício, no entanto a verdadeira magnitude desse efeito bem como o custo-efetividade dessa estratégia precisam ser avaliados em estudos delineados especificamente para essas questões. Com relação à segurança, o estudo de Singh e colaboradores (148) encontrou os seguintes resultados para os desfechos avaliados:

- Eventos adversos graves: o certolizumabe pegol foi associado com maior número de eventos adversos graves em comparação com o adalimumabe e o abatacepte, ao passo que o adalimumabe apresentou maior taxa de eventos adversos graves do que o golimumabe. Não houve diferenças estatisticamente significativas entre os outros agentes biológicos para esse desfecho;
- Infecções graves: o certolizumabe pegol foi associado com maior incidência em comparação ao abatacepte, adalimumabe, etanercepte, golimumabe e rituximabe;
- Total de eventos adversos: não houve diferenças estatisticamente significativas entre os MMCD biológicos;
- Abandono devido a eventos adversos: não houve diferenças estatisticamente significativas entre os MMCD biológicos quando utilizados na dose padrão.

A meta-análise envolveu 163 ensaios clínicos randomizados com 50.010 pacientes e 46 estudos de seguimento com 11.954 pacientes com média de seguimento de 6 e 13 meses, respectivamente. A taxa de reativação de tuberculose foi muito alta (razão de chances de 4,68 e o NNTH (number needed to treat to harm) de 681. De forma geral, os MMCD biológicos apresentam taxas elevadas de abandono por eventos adversos e o NNTH foi de 30 para qualquer efeito adverso. Por exemplo, o certolizumabe associou-se com alto risco de infecções graves, com

razão de chances de 3,5 e NNTH = 17, e o infliximabe com altas taxas de abandono por eventos adversos, com razão de chances de 2 e NNTH=12 (146).

Em coorte de 5 anos de acompanhamento, os anti-TNF (adalimumabe, etanercepte e infliximabe) não aumentaram o risco de neoplasia sólida em pacientes com AR sem história prévia deste tipo de neoplasia (149). Os anti-TNF aumentam o risco de tuberculose, devendo ser realizada, antes do início da terapia, pesquisa de infecção ativa ou de tuberculose latente, para o tratamento apropriado. Além disso, outras possíveis complicações do uso de anti-TNF são disfunção cardíaca, doenças desmielinizantes, fenômenos autoimunes (produção de autoanticorpos), vasculites, doença pulmonar intersticial e possível aumento do risco de linfoma.

Em revisão sistemática com 5 ensaios clínicos randomizados controlados por placebo ou por metotrexato com placebo, Ruiz-Garcia e colaboradores (133) estimaram o NNT de certolizumabe pegol em 4 para benefício clínico significativo (ACR 50), havendo aumento de eventos adversos sérios, infecções e hipertensão nesse grupo de participantes de forma semelhante à de outros anti-TNF. Em outra revisão sistemática com 4 ensaios clínicos randomizados num total de mais de 1.500 pacientes, Singh e colaboradores (134) estimaram o NNT de golimumabe em 5 para benefício clínico significativo (ACR 50), havendo comparável número de eventos adversos em relação ao grupo placebo a curto prazo. Não houve diferença significativa entre os NNT dos diferentes agentes anti-TNF.

O rituximabe pode ter seu benefício percebido 3 a 4 meses após a última infusão. Os pacientes com FR ou anti-CCP parecem apresentar melhor resposta ao tratamento com este fármaco. Reações infusionais, em geral leves, podem ocorrer em até 35% dos casos na primeira administração e em cerca de 10% na segunda. Infecções, pneumonia intersticial, neutropenia e trombocitopenia podem ser complicações do tratamento com rituximabe. Os efeitos cardiovasculares deste tratamento ainda estão em estudo (130,135,138,145-147,150).

O abatacepte mostrou-se eficaz e seguro a curto prazo no tratamento de AR, porém há necessidade de maior tempo de observação para confirmação desse perfil (151, 152). Em revisão sistemática com mais de 2.900 pacientes de 7 ensaios clínicos randomizados controlados com placebo, Maxwell e colaboradores (151) estimaram o NNT de abatacepte em 5 para um benefício clínico significativo (ACR

50), havendo melhora estatística também sobre progressão radiográfica identificada após 12 meses de acompanhamento em um estudo.

O tocilizumabe, a curto prazo, reduz a atividade de doença e melhora a capacidade funcional do doente, havendo, no entanto, aumento significativo nos níveis de colesterol e nos eventos adversos demonstrado nos estudos iniciais (153,154). Em revisão sistemática com mais de 3.300 participantes de 8 ensaios clínicos randomizados, Singh e colaboradores (153) estimaram uma probabilidade 11 vezes maior de os pacientes em uso de tocilizumabe na dose de 8 mg/kg atingirem remissão clínica do que os pacientes em uso de placebo, sem um poder suficientemente grande para conhecimento do perfil de segurança a longo prazo.

Outros fármacos, como anakinra, sais de ouro e tacrolimo, têm sido estudados no tratamento de AR, no entanto a desfavorável relação risco-benefício que apresentam nas situações mais frequentes de uso restringe sua aplicabilidade assistencial (138, 155-161).

Glicocorticoides sistêmicos (prednisona e prednisolona) associados a MMCD sintéticos ou biológicos, principalmente quando usados no início do tratamento de AR, reduzem sintomas e progressão radiográfica, mesmo depois da suspensão do seu uso (162-167). A prednisolona é o metabólito ativo da prednisona após sua ativação hepática. Com isso, a prednisolona pode ser utilizada preferencialmente em pacientes com doenças hepáticas que diminuem a ativação da prednisona. Além disso, suas apresentações em solução oral permite melhor adequação da dose no tratamento de pacientes pediátricos. A suplementação com cálcio e vitamina D deve ser considerada no caso de uso de glicocorticoide por mais de 3 meses, bem como a com bisfosfonados nos pacientes com fatores de risco para fraturas, conforme Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Osteoporose, do Ministério da Saúde. Glicocorticoide intra-articular pode ser utilizado até 4 vezes ao ano nos casos de sinovite persistente de poucas articulações. Na indicação da associação de glicocorticoide e AINE, recomenda-se o uso de inibidor de bomba de próton (por exemplo, omeprazol) para proteção gástrica (1).

Os AINE são superiores a paracetamol no controle sintomático de AR (168). Esses fármacos devem ser usados com cautela nos pacientes com AR e história de doença péptica pelo aumento do risco de complicações nessa população (169-171).

Em pacientes com insuficiência renal moderada a grave ou doença cardiovascular estabelecida, não se recomenda o uso de AINE (172). O uso combinado de analgésicos, AINE, opioides e neuromoduladores (antidepressivos, anticonvulsivantes e relaxantes musculares) não foi superior ao uso isolado de AINE em pacientes com AR, não sendo recomendado neste Protocolo (173-175). Analgésicos opioides em baixas doses e por menos de 6 semanas parecem ser eficazes para alguns pacientes com AR, mas os frequentes eventos adversos podem inviabilizar seu uso (176). A indicação de opioides deve seguir as recomendações do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Dor Crônica, do Ministério da Saúde.

A azatioprina e a ciclosporina também apresentam evidência de benefício clínico na AR, no entanto seu uso é bastante limitado em função de eventos adversos de longo prazo e da superioridade terapêutica dos MMCD (177,178). A azatioprina ou a ciclosporina podem ser utilizadas como tratamento de manifestações extra-articulares graves, tais como doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide (179,180) e nos casos de ARJ.

Pulsoterapia com succinato de metilprednisolona ou de ciclofosfamida deve ser utilizada apenas em caso de manifestações extra-articulares graves (risco de vida ou perda funcional), tais como doença reumatoide do pulmão e vasculite reumatoide (181).

Contraceptivos orais, inclusive estrógenos, não parecem afetar a progressão da doença nem apresentam contraindicações específicas ao uso em pacientes com AR (182, 183).

Imunização deve ser recomendada conforme o Programa Nacional de Imunizações, havendo restrição quanto ao uso de vacinas com agentes vivos nos pacientes em terapia imunomoduladora(184).

Cerca de 50% a 80% das mulheres melhoram da doença durante a gestação e aproximadamente 90% apresentam reativação nos primeiros 3 meses após o parto. Alguns medicamentos, como metotrexato e leflunomida, são contraindicados de forma absoluta na gestação e amamentação (categoria X). Azatioprina (categoria D), ciclofosfamida (categoria D) e ciclosporina (categoria C) não devem ser usados na gestação. Glicocorticoides em baixas doses (até 20 mg/dia de prednisona)

podem ser administrados durante a gestação sem maiores riscos de complicações. Devem ser evitadas doses altas (equivalentes a 1 mg/kg/dia de prednisona) na gestação (categoria C). Os AINE (p.ex., o naproxeno) não devem ser utilizados próximos à concepção, pelo risco de complicações na implantação (aborto espontâneo) e no terceiro trimestre de gravidez, pelo risco de complicações no desenvolvimento cardiovascular fetal com o fechamento prematuro do ducto arterial (categoria C). Os anti-TNF parecem seguros na gestação (categoria B), embora os riscos de defeitos congênitos ainda estejam sendo esclarecidos. Abatacepte, rituximabe e tocilizumabe devem ser evitados na gestação e amamentação (categoria C). Hidroxicloroquina, cloroquina (categoria C) devem ser utilizados mediante avaliação de risco-benefício em pacientes gestantes, ao passo que a sulfassalazina apresenta menor risco ao feto no primeiro trimestre (categoria B no primeiro trimestre de gestação e categoria D no terceiro trimestre). Durante a amamentação, AINE (exceto ácido acetilsalicílico), glicocorticoide (prednisona até 20 mg/dia), sulfassalazina, hidroxicloroquina e cloroquina podem ser empregados. No entanto, para se evitar toxicidade do lactente, azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, metotrexato e leflunomida não devem ser utilizados (185).

8.3. ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA

Como definido nos relatórios de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias do Sistema Único de Saúde (CONITEC) sobre medicamentos biológicos para o tratamento da AR, as estratégias terapêuticas deste Protocolo estão alinhadas aos referidos relatórios (disponíveis em <http://conitec.gov.br>).

Em qualquer das etapas discriminadas a seguir para o tratamento dos pacientes com AR, prednisona ou prednisolona (até 0,3 mg/Kg/dia, por via oral) e AINE (ibuprofeno ou naproxeno) podem ser prescritos para controle sintomático, optando-se pelo uso da menor dose pelo menor tempo possível (162,169).

Primeira Etapa (MMCD sintéticos)

O metotrexato deve ser a primeira escolha terapêutica. Em situações de contraindicação ao metotrexato, a leflunomida ou a sulfassalazina podem ser a primeira opção. Nos pacientes sem fatores de mau prognóstico (casos leves e com menor risco de apresentar erosões ósseas), os antimaláricos (cloroquina ou hidroxicloroquina) podem passar a ser a primeira opção (111,121).

Em caso de falha da monoterapia inicial, isto é, de atividade de doença moderada ou alta após 3 meses de tratamento otimizado (doses plenas), recomenda-se tanto a substituição do MMCD sintético por outro MMCD sintético em monoterapia quanto a associação do MMCD sintético em uso a um ou dois MMCD sintéticos. As associações de MMCD sintéticos recomendadas são metotrexato com antimalárico (cloroquina ou hidroxicloroquina), metotrexato com sulfassalazina, metotrexato com antimalárico e sulfassalazina (terapia tríplice) e metotrexato com leflunomida. Dessas associações, a menos usual é a de

metotrexato com antimalárico. Para minimização dos riscos de efeitos adversos, recomenda-se a redução da dose do primeiro MMCD sintético no momento da associação ao segundo (111,121). O uso de MMCD biológicos na primeira etapa de tratamento medicamentoso de AR não é recomendado neste Protocolo.

Segunda Etapa (MMCD biológicos)

Após 6 meses com pelo menos dois esquemas diferentes da primeira etapa e atividade de doença moderada ou alta conforme um ICAD, recomenda-se o início de MMCD biológicos, os quais devem ser utilizados em associação a um MMCD sintético (metotrexato, sulfassalazina ou leflunomida). Apenas para os casos de contraindicação absoluta aos MMCD sintéticos recomenda-se a monoterapia com MMCD biológico.

Pela experiência mundial, o tratamento com MMCD biológicos deve ser iniciado por biológico da classe dos anti-TNF alfa (certolizumabe pegol, golimumabe, infliximabe, etanercepte ou adalimumabe) (130,135,138,141,145,147,151,153). A escolha entre eles no momento da prescrição deve ser realizada considerando os diferentes perfis de toxicidade, eventos adversos ou contraindicações. Apenas para os casos de contraindicação absoluta a todos os anti-TNF, recomenda-se a

utilização de abatacepte ou tocilizumabe. O uso do rituximabe como primeiro MMCD biológico deve ser reservado somente aos indivíduos com contraindicação absoluta a todos os anti-TNF (e, também, ao abatacepte e tocilizumabe), situação em que deve ser prescrito associado a MMCD sintético, preferencialmente o metotrexato (141).

Terceira Etapa (falha/toxicidade a MMCD biológico)

Após pelo menos 6 meses de terapia com MMCD biológico (exceto o certolizumabe pegol, por 3 meses) e atividade de doença moderada ou alta conforme um ICAD, pode ser realizada a substituição por um novo MMCD biológico.

Em caso de falha primária a um anti-TNF, recomenda-se a utilização de um MMCD biológico de outra classe (abatacepte, tocilizumabe ou rituximabe). Em caso falha secundária a um anti-TNF, recomenda-se a troca por um segundo anti-TNF ou por abatacepte, rituximabe ou tocilizumabe, sendo que a escolha entre eles deve respeitar o perfil de segurança de cada medicamento e as peculiaridades de cada paciente, uma vez que não há evidências de superioridade de um medicamento sobre os demais. Quando for feita a opção pela troca por um segundo agente anti-TNF, deve ser dada preferência ao golimumabe, já que apresenta a melhor evidência de uso como segundo agente anti-TNF (141,148,189).

Inexiste estudo metodologicamente bem conduzido para recomendar um terceiro esquema de tratamento com MMCD biológico. No entanto, alguns indivíduos com AR podem não atingir o objetivo do tratamento, ou seja, manter a doença em atividade leve ou em remissão, com os esquemas preconizados neste Protocolo. Somente nestes casos, será permitida troca entre MMCD biológicos, na tentativa de se obter, se não a remissão, pelo menos a baixa atividade da doença.

8.4 FÁRMACOS

Anti-inflamatórios não esteroidais (AINE)

- Ibuprofeno: comprimidos revestidos de 200, 300 e 600 mg; solução oral de 50 mg/ml.

- Naproxeno: comprimidos de 250 mg ou de 500 mg.

Glicocorticoides

- Metilprednisolona (acetato) (intra-articular): frasco de 40 mg/2 ml.
- Metilprednisolona (succinato) (intravenoso): frascos de 40, 125, 500 ou 1.000 mg.
- Prednisona: comprimidos de 5 ou 20 mg.
- Prednisolona: solução oral de 1 e 3 mg/ml.

Medicamentos modificadores do curso da doença - sintéticos

- Metotrexato: comprimidos de 2,5 mg; frascos de 50 mg/2 ml.
- Sulfassalazina: comprimidos de 500 mg.
- Leflunomida: comprimidos de 20 mg.
- Hidroxicloroquina: comprimidos de 400 mg.
- Cloroquina: comprimidos ou cápsulas de 150 mg.

Medicamentos modificadores do curso da doença - biológicos

- Adalimumabe: seringas preenchidas de 40 mg.
- Certolizumabe pegol: seringas preenchidas de 200 mg.
- Etanercepte: frascos-ampola de 25 e 50 mg; seringas preenchidas de 50 mg.
- Infliximabe: frascos-ampola de 100 mg/10ml.
- Golimumabe: seringas preenchidas de 50 mg.
- Abatacepte: frascos-ampola de 250 mg ou seringa preenchida de 125 mg.
- Rituximabe: frascos-ampola de 500 mg.
- Tocilizumabe: frascos-ampola de 80 mg.

Imunossupressores

- Ciclosporina: cápsulas de 10, 25, 50 e 100 mg; solução oral de 100 mg/ml em frascos de 50 ml.
- Ciclofosfamida: frascos-ampola de 200 ou 1.000 mg.
- Azatioprina: comprimidos de 50 mg.

8.5 ESQUEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

Ibuprofeno

Em adultos, devem ser utilizados 600 a 2.700 mg/dia, por via oral, divididos em três administrações, ou seja, de 8/8 horas (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível). Considerar o uso de inibidor da bomba de prótons (20 mg/dia de omeprazol) para minimizar efeitos gastrointestinais do AINE. Em crianças com mais de 6 meses, devem ser utilizados 15 a 30 mg/kg/dia, por via oral, também divididos de 8/8 horas e utilizando a menor dose pelo menor tempo possível.

Naproxeno

Deve-se iniciar com 500 a 1.000 mg/dia, por via oral, divididos em até duas administrações (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível). Em crianças com ou mais de 2 anos de idade, deve-se iniciar com 10 mg/kg/dia em duas administrações (dose máxima: 1.000 mg/dia). Considerar o uso de inibidor da bomba de prótons (20 mg/dia de omeprazol) para minimizar efeitos gastrointestinais do AINE.

Metilprednisolona (acetato)

Devem ser utilizados 40 a 80 mg, intra ou periarticular, a cada 3 meses. Em crianças, deve-se observar a dose de 0,5 a 1,0 mg/kg/articulação.

Metilprednisolona (succinato)

Devem ser utilizados 1.000 mg/dia, por via intravenosa (administrados durante pelo menos 2 horas), por 3 dias consecutivos (pulsoterapia).

Prednisona/prednisolona

Deve-se iniciar com até 0,3 mg/kg/dia, por via oral, divididos em duas a três administrações, e reduzir, gradativamente, conforme melhora sintomática (utilizar a menor dose pelo menor tempo possível); excepcionalmente, doses elevadas (1 mg/kg/dia), por via oral, devem ser empregadas em caso de manifestações graves.

Metotrexato

Deve-se iniciar com 10 a 15 mg/semana, por via oral, por via subcutânea ou intramuscular, e aumentar 5 a 7,5 mg/mês até 25 mg/semana em três meses de uso. Em crianças, a partir dos 2 anos de idade, deve-se iniciar com 5 mg/m²/semana, podendo chegar a 15 mg/m²/semana. Tanto para adultos quanto para crianças deve-se utilizar a menor dose eficaz e associar a ácido fólico, por via oral, 5 a 10 mg/semana.

Sulfassalazina

Deve-se iniciar com 500 mg/dia e, após uma semana, deve-se aumentar a dose até 2.000 a 3.000 mg/dia, por via oral, divididos em duas a três administrações. Em crianças, a partir dos 6 anos de idade, deve-se iniciar com 10 mg/kg/dia em duas administrações e chegar a 30 a 50 mg/kg/dia em duas administrações (dose máxima 2.000 mg/dia).

Leflunomida

Devem ser utilizados 20 mg/dia ou em dias alternados, por via oral.

Hidroxicloroquina

Deve-se iniciar e manter com 6 mg/kg/dia, por via oral, até, no máximo, 400 mg/dia.

Cloroquina

Deve-se iniciar e manter com 4 mg/kg/dia, por via oral, até, no máximo, 250 mg/dia.

Adalimumabe

Deve-se iniciar e manter a dose com 40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês. Em crianças, a partir dos 4 anos de idade, com peso corporal entre 15 e 30 kg, deve-se administrar 20 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês; e em crianças, a partir dos 4 anos, com peso corporal acima de 30 kg, a dose é de 40 mg, por via subcutânea, duas vezes/mês.

Certolizumabe pegol

Deve-se iniciar com 400 mg, por via subcutânea, nas semanas 0, 2 e 4; após, manter com 200 mg duas vezes/mês ou 400 mg a cada mês.

Etanercepte

Deve-se iniciar e manter a dose com 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês). Em crianças, a partir dos 2 anos de idade, com peso corporal igual ou inferior a 63 kg, deve-se administrar 0,8 mg/kg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês) até a dose máxima de 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês); em crianças, a partir dos 2 anos, com peso corporal superior a 63 kg, a dose é de 50 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês).

Infliximabe

Deve-se iniciar com 3 mg/kg/dose, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, após, manter a mesma dose a cada dois meses. Em crianças, a partir dos 6 anos de idade, deve-se iniciar com 3 mg/kg/dose, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 6 e, após, manter a mesma dose a cada dois meses.

Golimumabe

Deve-se iniciar e manter a dose com 50 mg, por via subcutânea, uma vez/mês.

Abatacepte

Utilização por via intravenosa: Deve-se iniciar com 500 mg, por via intravenosa, nos pacientes com menos de 60 kg, com 750 mg nos pacientes com 60 a 100 kg ou com 1.000 mg naqueles com mais de 100 kg, nas semanas 0, 2 e 4 e, após, manter a mesma dose a cada mês. Em crianças, a partir dos 6 anos de idade, com peso corporal inferior a 75 kg, deve-se iniciar com 10 mg/kg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 4 e, após, manter a mesma dose a cada mês. Em crianças, a partir dos 6 anos, com peso corporal entre 75 e 100 kg, deve-se iniciar com 750 mg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 4 e, após, manter a mesma dose a cada mês. Em crianças, a partir dos 6 anos, com peso corporal superior a 100 kg, deve-se iniciar com 1.000 mg, por via intravenosa, nas semanas 0, 2, 4 e, após, manter com a mesma dose a cada mês.

Utilização por via subcutânea (em adultos): Utilizar 125 mg, por via subcutânea, a cada semana (quatro vezes/mês), independentemente do peso corporal. [Pacientes com AR em uso do abatacepte intravenoso poderão, a critério médico, ter substituída a via intravenosa pela via subcutânea, os quais receberão a primeira dose subcutânea em vez da próxima dose intravenosa programada].

Rituximabe

Deve-se iniciar com 1.000 mg, por via intravenosa, nos dias 0 e 14 e, após, a cada 6 ou mais meses, conforme avaliação de atividade de doença pelo ICAD, administrando 1.000 mg, por via intravenosa, nos dias 0 e 14.

Tocilizumabe

Deve-se iniciar e manter a dose com 8 mg/kg/dose (dose máxima de 800 mg), por via intravenosa, a cada mês.

A dose recomendada de tocilizumabe para pacientes com ARJ é de 12 mg/kg para pacientes abaixo de 30 kg e 8 mg/kg para pacientes igual ou acima de 30 kg, a ser administrada 2 vezes por mês, por infusão intravenosa. Uma mudança na dosagem somente deve ser baseada em uma mudança consistente no peso do paciente ao longo do tempo. O tocilizumabe pode ser usado isoladamente ou em combinação com MTX.

Ciclosporina

Em adultos e crianças, deve-se iniciar com dose de 2,5 mg/kg/dia, por via oral, em duas administrações, e aumentar 0,5 a 0,75 mg/kg/dia a cada dois ou três meses, caso não haja resposta, até, no máximo, 4 mg/kg/dia. Em caso de surgimento de hipertensão arterial sistêmica ou de elevação de 25% ou mais da creatinina basal (prévia ao início do tratamento), deve-se reduzir a dose em 25% a 50% e, caso se mantenha o efeito adverso, suspender o uso.

Azatioprina

Em adultos e crianças, deve-se iniciar com 1 mg/kg/dia, por via oral, uma a duas vezes ao dia, e, em caso de não resposta, aumentar 0,5 mg/kg/dia a cada mês até 2,5 mg/kg/dia (dose máxima).

Ciclofosfamida

Deve-se iniciar e manter a dose com 600 mg/m², por via intravenosa, em pulsoterapia mensal por 3 a 6 meses.

8.6. TEMPO DE TRATAMENTO (CRITÉRIOS DE INTERRUPÇÃO)

Inexistem evidências sobre a melhor estratégia de interrupção de medicamentos para AR. Quando ocorre resposta terapêutica completa, isto é,

remissão pelos índices compostos de atividade de doença, e sustentada, ou seja, por mais de 6 a 12 meses, pode-se tentar a retirada gradual dos medicamentos nesta sequência: primeiramente o AINE, seguido pelo glicocorticoide e depois pelo MMCD biológico, mantendo-se o uso de MMCD sintético. Caso haja piora de atividade de doença, deve-se reiniciar o esquema terapêutico anterior e seguir as recomendações de dose inicial e de ajuste de doses e troca de medicamentos indicadas neste Protocolo.

8.7. BENEFÍCIOS ESPERADOS

O tratamento de AR tem como benefícios esperados reversão da limitação funcional, melhora da qualidade de vida e aumento da sobrevida por meio do controle da atividade de doença, da prevenção das complicações agudas e crônicas e da inibição da progressão dos danos estruturais causados pela doença.

9. MONITORIZAÇÃO

Revisões periódicas para avaliação de eficácia e segurança do tratamento devem fazer parte do tratamento dos pacientes com AR (118). Inicialmente, os pacientes devem ser avaliados a intervalos menores (1 a 3 meses). Uma vez atingido o objetivo do tratamento (remissão para AR mais recente e atividade leve de doença para AR de anos de evolução), intervalos maiores podem ser considerados (6 a 12 meses). No entanto, mesmo sem a necessidade de visitas mais frequentes para avaliação de eficácia, a monitorização de segurança deve ser observada, ou seja, os intervalos dos exames laboratoriais para monitorização dos possíveis efeitos adversos de medicamentos devem ser respeitados (Quadro 2).

Quadro 2 - Monitorização de efeitos adversos no tratamento da Artrite Reumatoide

MEDICAMENTO	AVALIAÇÃO	CONDUTA FRENTE A ALTERAÇÕES
MMCD SINTÉTICOS		

Metotrexato	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Depuração de creatinina endógena entre 10 e 50ml/minuto: administrar 50% da dose. - Depuração de creatinina endógena abaixo de 10ml/minuto: evitar uso.
Sulfassalazina	Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: A cada 1 a 3	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou

	meses.	<p>mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose. - Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Leflunomida	Hemograma, creatinina, AST/ TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e

		<p>ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Depuração de creatinina endógena abaixo de 50ml/minuto: administrar 50% da dose ou suspender, em caso de toxicidade.
Antimaláricos (cloroquina e hidroxicloroquina)	<p>Avaliação oftalmológica inicial e anual após 5 anos (ou anualmente se houver fatores de risco para maculopatia, tais como insuficiências renal ou hepática e doses eventualmente utilizadas acima da dose máxima, que não devem ser utilizadas).</p> <p>Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: A cada 1 a 3 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Maculopatia por esses medicamentos: interromper o uso do medicamento. - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e

		<p>ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</p> <p>- Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</p>
MMCD BIOLÓGICOS		
Anti-TNF	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: A cada 1 a 3 meses.</p>	<p>- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desses medicamentos.</p> <p>- Anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</p> <p>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</p> <p>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento</p>

		<p>até TGO/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</p> <p>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</p>
Abatacepte	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.</p>	<p>- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento.</p> <p>- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</p> <p>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</p> <p>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP</p>

		<p>entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</p> <p>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.</p>
Rituximabe	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.</p>	<p>- Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento.</p> <p>- Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações.</p> <p>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%.</p> <p>- Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da dose.</p> <p>- Elevação de TGO/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do</p>

		medicamento.
Tocilizumabe	<p>Avaliação de tuberculose latente ou ativa antes do início do tratamento (anamnese, exame físico, radiografia de tórax e teste tuberculínico). Hemograma, AST/TGO e ALT/TGP: A cada 1 a 3 meses.</p> <p>Colesterol total, HDL, LDL, triglicerídios: A cada 6 a 12 meses.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tratar tuberculose latente por no mínimo 1 mês antes do início do uso desse medicamento. - Neutrófilos entre 500 e 1.000/mm³: suspender o uso do medicamento até neutrófilos acima de 1.000/mm³ e reiniciar com 4 mg/kg. - Neutrófilos abaixo de 500/mm³: interromper o uso do medicamento. - Plaquetas entre 50.000 e 100.000/mm³: suspender o uso do medicamento até plaquetas acima de 100.000/mm³ e reiniciar com 4 mg/kg. - Plaquetas abaixo de 50.000/mm³: interromper o uso do medicamento. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose para 4 mg/kg. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até TGO/TGP entre 1 e 3

		<p>vezes o LSN e reiniciar com 4 mg/kg.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento. - Elevações de colesterol total, HDL, LDL ou triglicerídios: seguir o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Dislipidemia, do Ministério da Saúde.
MEDICAMENTOS IMUNOSSUPRESSORES		
Azatioprina	Hemograma, AST/TGO e ALT/ TGP: A cada 1 a 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia, leucopenia ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN: reduzir a dose em 25% a 50%. - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP entre 3 e 5 vezes o LSN: suspender o uso do medicamento até AST/TGO e ALT/TGP entre 1 e 3 vezes o LSN e reiniciar com 50% da

		<p>dose.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Elevação de AST/TGO e ALT/TGP acima de 5 vezes o LSN: interromper o uso do medicamento.
Ciclosporina	Pressão arterial e creatinina: A cada 1 a 3 meses.	<ul style="list-style-type: none"> - Elevação nova de pressão arterial ou elevação de 25% ou mais do valor de creatinina basal (prévio ao início do medicamento) que se mantêm apesar do ajuste de dose: interromper o uso do medicamento.
Ciclofosfamida	Hemograma, exame comum de urina: 2 semanas após cada infusão.	<ul style="list-style-type: none"> - Anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia novas ou mais acentuadas: reduzir a dose em 25% a 50%; interromper o uso do medicamento se persistirem as alterações. - Hematúria devida a cistite hemorrágica: interromper o uso do medicamento.

MMCD: medicamentos modificadores do curso de doença; AST: aspartato-aminotransferase/TGO: transaminase glutâmico-oxalacética; ALT: alanino-aminotransferase/TGP: transaminase glutâmico-

pirúvica; LSN: limite superior da normalidade; HDL: lipoproteína de densidade alta; LDL: lipoproteína de densidade baixa.

A avaliação sistemática de atividade de doença deve fazer parte do acompanhamento dos pacientes com AR (2,190). Para tanto, índices compostos de atividade de doença (ICAD) devem ser utilizados (Apêndice 1). Os ICAD incluem componentes clínicos e laboratoriais. Os principais ICAD são o índice de atividade de doença DAS 28 (Disease Activity Score 28), o índice simplificado de atividade de doença SDAI (Simplified Disease Activity Index) e o índice clínico de atividade de doença CDAI (Clinical Disease Activity Index). Com eles é possível estimar a atividade da doença (Quadro 3). Existe boa correlação entre esses ICAD, sendo possível o uso de qualquer um deles isoladamente (53).

Quadro 3 - ICAD Utilizados no Acompanhamento de Pacientes com AR

Índice	Estado da atividade de doença	Pontos de corte
DAS 28	Remissão Baixa Moderada Alta	Inferior ou igual a 2,6. Superior a 2,6 e até 3,2. Superior a 3,2 e até 5,1. Superior a 5,1.
SDAI	Remissão Baixa Moderada Alta	Até 5. Superior a 5 e até 20. Superior a 20 e até 40. Superior a 40.
CDAI	Remissão Baixa Moderada Alta	Até 2,8. Superior a 2,8 e até 10. Superior a 10 e até 22. Superior a 22.

DAS 28: índice de atividade de doença (28 articulações); SDAI: índice simplificado de atividade de doença; CDAI: índice clínico de atividade de doença.

Além de atividade de doença, a capacidade funcional deve ser periodicamente avaliada. O questionário mais utilizado é o HAQ (Health Assessment Questionnaire; 0-3 pontos) e, nos casos de ARJ, o CHAQ (Apêndice 2) (191,192).

Índices compostos de atividade de doença (DAS 28, SDAI, CDAI) devem ser utilizados a cada consulta; avaliação da capacidade funcional (HAQ) pode ser realizada no mínimo, 1 vez por ano.

Titulações de FR e de anti-CCP só devem ser repetidas dentro dos primeiros dois anos do diagnóstico, caso sejam negativos no início, já que podem se tornar positivos, representando pior prognóstico. O intervalo para solicitação de FR e anti-CCP é variável, devendo ser considerado o custo desses exames nessa decisão. Radiografias de mãos e pés e de outras articulações acometidas devem ser realizadas anualmente.

Atualmente, a principal causa de morte de pacientes com AR são as doenças cardiovasculares (193). A identificação e o controle dos fatores de risco cardiovascular devem fazer parte da rotina assistencial dos pacientes com AR, incluindo o controle rigoroso do processo inflamatório sistêmico (194).

10. ACOMPANHAMENTO PÓS-TRATAMENTO

O tratamento de AR deve ser realizado enquanto o paciente dele se beneficiar. Nos raros casos de remissão após interrupção de tratamento, revisões anuais podem ser adotadas. Nessas consultas, além da história e do exame físico, exames como velocidade de hemossedimentação e proteína C reativa podem ser solicitados. Na confirmação de reativação da doença, devem-se as recomendações deste Protocolo voltam a ser aplicáveis.

11. REGULAÇÃO/CONTROLE/AVALIAÇÃO PELO GESTOR

Devem ser observados os critérios de inclusão e exclusão de pacientes deste Protocolo, a duração e a monitorização do tratamento bem como a verificação periódica das doses prescritas e dispensadas e a adequação de uso dos medicamentos.

Recomenda-se que o tratamento de AR seja realizado em serviços especializados, para fins de diagnóstico e de seguimento, que contemplem equipes multiprofissionais para acompanhamento dos pacientes e de suas famílias. Como o

controle da doença exige familiaridade com manifestações clínicas próprias, recomenda-se que o médico responsável pelo tratamento tenha experiência e seja treinado nessa atividade, devendo ser preferencialmente reumatologista.

Para a administração dos MMCD biológicos, recomenda-se a criação de centros de referência para aplicação, com vistas à maior racionalidade do uso e ao monitoramento da efetividade desses medicamentos.

12. TERMO DE ESCLARECIMENTO E RESPONSABILIDADE (TER)

É obrigatória a informação ao paciente ou a seu responsável legal dos benefícios, potenciais riscos e efeitos colaterais relacionados ao uso de medicamento preconizado neste Protocolo. O TER é obrigatório ao se prescrever medicamento do Componente Especializado da Assistência Farmacêutica.